



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
PROF. DR. CEMİL TAŞÇIOĞLU
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

GÖZ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

DIYABETİK MAKULA ÖDEMİ HASTALARINDA KİST İÇİ
HİPERREFLEKTİVİTENİN İNTRAOKÜLER İNFLAMASYON
DÜZEYİ İLE İLİŞKİSİ

Dr. Tahsin Uzundede

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2025



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
PROF. DR. CEMİL TAŞCIOĞLU
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

GÖZ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

DİYABETİK MAKULA ÖDEMİ HASTALARINDA KİST İÇİ
HİPERREFLEKTİVİTENİN İNTRAOKÜLER İNFLAMASYON
DÜZEYİ İLE İLİŞKİSİ

Dr. Tahsin Uzundede

Tez DanıŐmanı: Doç. Dr. Akın akır
Yardımcı Tez DanıŐmanı: Dr. Gamze Karataş

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2025

TEŞEKKÜR

Asistanlık sürecimiz boyunca donanımlı birer göz doktoru olarak yetişmemiz ve kliniğimiz olanaklarından yararlanabilmemiz için gereken tüm imkanları sunan klinik şefimiz, hocam Prof. Dr. Mustafa Elçioğlu'na,

Disiplin, çalışkanlık ve etik değerlerin önemini ve sahip olduğumuz ünvanlar ya da bulunduğumuz konum fark etmeksizin bu değerlerin meslek hayatımızın değişmez bir parçası olması gerektiğini oküloplastisi alanındaki sonsuz tecrübesi ile beraber bize cömertçe aktaran eğitim sorumlumuz, hocam Prof. Dr. Arzu Taşkıran Çömez'e,

Bu tezin gerçekleşmesinde hipotez aşamasından son ana kadar emeği olan, eğitim sürecimin başından sonuna kadar benim ve benim gibi onlarca asistanın her sıkıntısında kapısını rahatça çalabildiği; alanı ve alanı dışında sahip olduğu engin bilgilere ek okuma aşkı, çalışma ahlakı ve elinin dokunduğu herkese kattığı engin vizyonu ile gerek klinik gerek cerrahi gerekse meslek dışı her alanda kendime bir mentör olarak gördüğüm hocam Doç. Dr. Akın Çakır'a,

Tezimin hazırlanma sürecinde başından sonuna kadar kendi özel hayatı ve aile hayatından fırsat yaratıp hiçbir ricamı geri çevirmeden büyük bir samimiyet ve içtenlikle bana yardımcı olan yardımcı tez danışmanım Uzm. Dr. Gamze Karataş'a,

Asistanlığımın ilk gününden bu yana beni ailelerinin arasına alıp büyük bir nezaketle ve özveri ile daha iyi bir doktor olmam için karşılıksız olarak ellerinden gelen her vakayı ve bilgiyi benimle paylaşan kliniğimizin değerli uzmanları ve sevgili asistan arkadaşlarıma,

Aile ortamımızı pekiştiren ve her türlü sıkıntıda ya da zorlukta bana ya da diğer asistan arkadaşlarıma yardımlarını esirgemeyen kıymetli hemşirelerimiz, sekreterlerimiz ve personellerimize,

Hayatlarının büyük bölümünü daha iyi ve eğitimli bir insan olmama adayan, her sıkıntıda maddi-manevi desteklerini sonuna kadar yanımda hissettiğim, fedakâr ve sevgi dolu annem, babam ve kardeşime,

Yolumuz kesiştiği günden bu ana kadar yaşadığım her sıkıntı ya da karşılaştığım her zorlukta bakıp "İyi ki" dediğim, sonsuz sevgisini ve desteğini her daim bana hissettiren, bu tezin yazım aşaması da dahil olmak üzere bana duyduğu güveni hissettirip

daha iyiye çabalamama sebep olan sevgili eşim Yaren'e en içten sevgi, minnet ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr Tahsin Uzundede
İSTANBUL/2025



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
KISALTMALAR.....	v
TABLO LİSTESİ.....	vii
ŞEKİL VE GRAFİK LİSTESİ.....	viii
ÖZET.....	ix
ABSTRACT.....	xi
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. RETİNA ANATOMİSİ ve TOPOGRAFİSİ.....	3
2.1.1. Nörosensöryel Retina.....	3
2.1.2. Retina Pigment Epitel Tabakası.....	4
2.1.3. Retinal Topografi.....	4
2.1.4. Retinal Hücreler.....	5
2.1.5. Retinanın Beslenmesi ve Vasküler Ağ.....	5
2.2. DİYABETİK RETİNOPATİ.....	7
2.2.1. Diabetes Mellitus.....	7
2.2.2. Diyabetik Retinopati Prevelansı.....	8
2.2.3. Diyabetik Retinopati Patogenezi.....	9
2.2.4. Diyabetik Retinopati Sınıflaması.....	11
2.3. DİYABETİK MAKÜLOPATİ.....	12
2.3.1. İskemik Makülopati.....	12
2.3.2. Diyabetik Maküler Ödem.....	12
2.4. DİYABETİK RETİNOPATİ VE MAKÜLOPATİDE TANI YÖNTEMLERİ.....	14
2.4.1. Optik Kohorens Tomografi.....	14
2.4.2. Fundus Floresein Anjiyografi.....	15
2.5. DİYABETİK RETİNOPATİ VE MAKÜLOPATİDE TEDAVİ.....	16
2.5.1. Diyabetin Regülasyonu.....	16
2.5.2. Lazer Fotokoagülasyon.....	16
2.5.3. Cerrahi.....	17
2.5.4. İntravitreal Enjeksiyon.....	18
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	21

3.1. HASTA SEÇİMİ.....	24
3.1.1. Dahil Edilme Kriterleri.....	24
3.1.2. Dahil Edilmeme Kriterleri.....	24
3.2. İSTATİSTİK VE İNCELEME.....	24
4. BULGULAR.....	25
4.1. DEMOGRAFİK VERİLER.....	25
4.2. DİYABETİK MAKULA ÖDEMİ GRUBU İLE KONTROL GRUBU HASTALARININ ÖN KAMARA SİTOKİNLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI.....	26
4.3. KİST İÇİ REFLEKTİVİTE ÖLÇÜMLERİ İLE ÖN KAMARA SİTOKİNLERİNİN İLİŞKİSİ.....	27
4.4. OPTİK KOHORENS TOMOGRAFİ BİYOBELİRTEÇLERİNİN, KİST İÇİ REFLEKTİVİTE VE ÖN KAMARA SİTOKİNLERİ İLE OLAN İLİŞKİSİ.....	31
4.5. KİST İÇİ REFLEKTİVİTE, SANTRAL MAKULA KALINLIĞI VE EN İYİ DÜZELTİLMİŞ GÖRME KESKİNLİĞİNİN POSTOPERATİF 1. AYDAKİ DEĞİŞİMLERİ.....	33
4.6. EN İYİ DÜZELTİLMİŞ GÖRME KESKİNLİĞİ VE SANTRAL MAKULA KALINLIĞI DEĞİŞİMLERİYLE İLİŞKİLİ PARAMETRELER.....	41
5. TARTIŞMA.....	42
6. SONUÇLAR.....	51
7. KAYNAKLAR.....	52
8. ÖZGEÇMİŞ.....	58

KISALTMALAR VE SİMGELER

µl: mikrolitre

µm: mikrometre

Ang-2: Anjiotensin-2

BKİ MAKSİMUM GD: Başlangıç Kist İçi Maksimum Gri Değer

BKİ ORTALAMA GD: Başlangıç Kist İçi Ortalama Gri Değer

BO MAKSİMUM GD: Başlangıç Oran Maksimum Gri Değer

BO ORTALAMA GD: Başlangıç Oran Ortalama Gri Değer

DLM: Dış limitan membran

DM: Diabetes mellitus

DMÖ: Diyabetik maküler ödem

DNT: Dış nükleer tabaka

DPT: Dış pleksiform tabaka

DR: Diyabetik retinopati

EİDGK: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği

ETDRS: The Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Reasearch

FAB: Foveal avasküler bölge

FDA: Food and Drug Administiration

FFA: Fundus floresein anjiografi

FGF: Fibroblast growth factor

GHT: Gangliyon hücre tabakası

HGF: Hepatosit growth factor

HRN: Hiperreflektif nokta

IL: İnterlökin

IRMA: İntraretinal mikrovasküler anomali

İLM: İnternal limitan membran

İNT: İç nükleer tabaka

İPT: İç pleksiform tabaka

KAMÖ: Klinik anlamlı makula ödemi

KRB: Kan retina bariyeri

LogMar: Log of the minimum angle resolution

MCP-1: Monocyte chemoattractan protein-1

ng: nanogram

OKT: Optik kohorens tomografi

PDGF: Platelet derived growth factor

pg: pikogram

PRF: Panretinal fotokoagülasyon

R: Korelasyon katsayısı

ROM: Reaktif oksijen molekülleri

RPE: Retina pigment epiteli

SLT: Sinir lifi tabakası

SMD: Seröz makula dekolmanı
SMK: Santral makula kalınlığı
TIMP: Tissue inhibitors of metalloproteinases
TNF: Tümör nekroz faktör
VDT: Ven dal tıkanıklığı
VEGF: Vascular endothelial growth factor



TABLO LİSTESİ

Tablo 1 : Demografik verilerin DMÖ grubu ve kontrol grubu özelinde karşılaştırılması

Tablo 2 : Ön kamara sitokin değerlerinin DMÖ grubu ve kontrol grubu özelinde karşılaştırılması

Tablo 3 : DMÖ grubundaki hastaların ön kamara sitokin değerleri ile kist içi reflektivite ölçüm verilerinin karşılaştırılması

Tablo 4 : OKT biyobelirteçleri ile kist içi reflektivite ölçümleri arasındaki korelasyon değerleri

Tablo 5 : OKT biyobelirteçleri ile ön kamara sitokinleri arasındaki korelasyon analizi sonuçları

Tablo 6 : Demografik verilerin ve OKT biyobelirteçlerinin gruplar arası dağılımı

Tablo 7 : BKİ MAKSİMUM GD ve SKİ MAKSİMUM GD ölçümlerinin gruplar arası dağılımı ve postoperatif 1. ayda değişimleri

Tablo 8 : BKİ ORTALAMA GD ve SKİ ORTALAMA GD ölçümlerinin gruplar arası dağılımı ve postoperatif 1. ayda değişimleri

Tablo 9 : BO MAKSİMUM GD ve SO MAKSİMUM GD ölçümlerinin gruplar arası dağılımı ve postoperatif 1. ayda değişimleri

Tablo 10 : BO ORTALAMA GD ve SO ORTALAMA GD ölçümlerinin gruplar arası dağılımı ve postoperatif 1 ayda değişimleri

Tablo 11 : SMK ölçümlerinin gruplar arası dağılımı ve postoperatif 1 ayda değişimleri

Tablo 12 : EİDGK değerlerinin gruplar arası dağılımı ve postoperatif 1. aydaki değişimi

Tablo 13 : EİDGK ve SMK kazanımı üzerine etkili parametreler

ŞEKİL VE GRAFİK LİSTESİ

Diyagram 1 : Tablo 3'te özetlenen sitokinler ve kist içi gri değerlerin korelasyonun matriks dağılım diyagramı

Diyagram 2 : BKİ ORTALAMA GD ile IL-6 arasındaki korelasyonun saçılım diyagramı

Diyagram 3 : BKİ ORTALAMA GD ile IL-6 arasındaki korelasyonun saçılım diyagramı

Diyagram 4 : BKİ MAKSİMUM GD'in enjeksiyon grupları özelinde postoperatif 1 aylık değişimi

Diyagram 5 : BKİ ORTALAMA GD'in enjeksiyon grupları özelinde postoperatif 1 aylık değişimi

Diyagram 6 : BO MAKSİMUM GD'in enjeksiyon grupları özelinde postoperatif 1 aylık değişimi

Diyagram 7 : BO ORTALAMA GD'in enjeksiyon grupları özelinde postoperatif 1 aylık değişimi

Diyagram 8 : SMK'nın enjeksiyon gruplarına göre postoperatif 1 aylık değişimi

Diyagram 9 : EİDGK değerlerinin enjeksiyon gruplarına göre postoperatif 1. aydaki değişimi

ÖZET

Amaç:

Diyabetik makula ödemi (DMÖ) bulunan hastalarda optik kohorens tomografi (OKT) kesitlerinde görülen kistlerin iç reflektivitesinin, ön kamara sitokinleri ve diğer OKT biyobelirteçleri ile ilişkisini göstermeyi amaçladık. İkincil olarak yapılan intravitreal enjeksiyon türünün kist içi hipereflektivite üzerine olan etkisi araştırıldı.

Gereç Yöntem:

Çalışmamız prospektif gözlemsel, randomize olmayan bir çalışma olarak tasarlanmış olup 28 Şubat 2024- 28 Ağustos 2024 tarihleri arasında Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi Göz Hastalıkları Retina Departmanı'nda takipli, dirençli diyabetik makula ödemi tanısı konmuş ve muayenesinde katarakt tespit edilen hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalara, katarakt ameliyatı ile aynı seansta planlanmış intravitreal enjeksiyon (aflibercept veya deksametazon) tedavisi uygulanmıştır. Katarakt dışında herhangi bir ek intraoküler patolojisi bulunmayan ve katarakt operasyonu planlanmış hastalar ise kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışma grubundaki hastaların 1. gün ve 1.aydaki OKT kesitlerindeki kist içi reflektivite değerleri Image J programı kullanılarak ölçülmüştür. Katarakt ameliyatı esnasında alınan ön kamara sıvısı örneklerinde IL-1B, 1Ra, 2, 4, 6, 8, 10, TNF, Ang 2, FGF, HGF, PDGF, TIMP, VEGF değerleri ölçülmüştür. Sitokin değerleri ile DMÖ varlığı, santral makula kalınlığı (SMK), en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) ve kist içi reflektivite ölçümleri arasında olan ilişkiye bakılmıştır. SMK, EİDGK ve kist içi reflektivite ölçümlerinin postoperatif değişimleri ile yapılan enjeksiyon türü ve ön kamara sitokin seviyelerinin bu değişim üzerine olan etkisi incelenmiştir.

Bulgular:

Çalışmamıza 67 hastanın 80 gözü dahil edildi. Buna göre çalışma grubu 28 göz deksametazon implant grubu, 28 göz aflibercept grubu olmak üzere totalde 56 gözden oluşurken; kontrol grubunda 24 göz bulunmaktaydı. DMÖ grubu ile kontrol grubu

arasında ön kamara sitokinleri açısından IL-6, 8, IFN γ , Ang-2, HGF, PDGF ve VEGF değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi. Bu sitokinlerden IL-6, IL-8, Ang-2, IFN γ , HGF ve VEGF ölçümlerinin DMÖ grubunda daha yüksek olduğu görülürken PDGF ölçümleri kontrol grubunda daha yüksekti (p:0.001,p<0.001, p<0.001, p:0.003, p<0.001, p<0.001, p<0.001; sırasıyla).

Kist içi reflektivite ölçümlerinin IL-1b, IL-6, IL-8 ve IL-10 ile korele olduğu tespit edilmiştir (p:0.039, R: 0.277; p: 0.003, R: 0.395; p<0.001, R: 0.506; p: 0.049, R: 0.265; sırasıyla). SMD, sert eksüda ve HRN gibi OKT biyobelirteçleri ile kist içi reflektivite ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu görüldü (p:0.003, R: 0.393; p<0.001, R: 0.504; p<0.001, R: 0.660; sırasıyla). OKT biyobelirteçleri arasından SMD IL-6, IL-8, HGF ve VEGF düzeyleri ile korele iken; sert eksüda IL-4, HRN IL-8 ile korele bulundu (p: 0.013, R:0.329; p: 0.005, R:0.369; p:0.030, R:0.290; p:0.004, R: 0.375; p:0.016, R:0.319; p: 0.031, R: 0.288; sırasıyla).

Sonuç:

Ön kamara inflamatuvar sitokinleri ile kist içi reflektivite ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmaktadır. Bu bulgu, diğer OKT biyobelirteçler ile olan korelasyonu ile birlikte değerlendirildiğinde artmış kist içi reflektivitenin intraoküler inflamatuvar durum ile yakından ilişkili olduğunu göstermektedir. Bu bilgiler ışığında kist içi hiperreflektivite yeni bir OKT biyobelirteç olarak değerlendirilmelidir.

Anahtar kelimeler:

Diyabetik makula ödemi, kist içi reflektivite, ön kamara, sitokin, inflamasyon

ABSTRACT

Purpose:

We aimed to show the correlation between the internal reflectivity of cysts seen in optical coherence tomography (OCT) sections, anterior chamber cytokines and other OCT biomarkers in patients with diabetic macular edema (DME). Secondly, the effect of the type of intravitreal injection on intracystic hyperreflectivity was investigated.

Materials and Methods:

Our study was designed as a prospective, observational, non-randomized study and was conducted between 28 February 2024 and 28 August 2024. Patients with cataract and resistant diabetic macular edema who were followed up in the Retina Department of Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu City Hospital were included in the study as a study group. Patients received planned intravitreal injection (aflibercept or dexamethasone) treatment at the same session as cataract surgery. Patients who did not have any additional intraocular pathology other than cataract and scheduled for cataract surgery were included in the study as the control group.

Intracyst reflectivity values in the OCT sections of the patients in the study group were measured by using the Image J program on the 1st day and 1st month after cataract surgery. IL-1B, 1Ra, 2, 4, 6, 8, 10, TNF, Ang 2, FGF, HGF, PDGF, TIMP, VEGF values were measured in anterior chamber fluid samples which were taken during cataract surgery. The relationship between cytokine levels and the presence of DME, central macular thickness (CMT), best-corrected visual acuity (BCVA) and intracystic reflectivity measurements was examined. Postoperative changes in CMT, BCVA and intracystic reflectivity measurements were noted. The effects of the type of injection and anterior chamber cytokine levels on these changes were examined.

Results:

80 eyes of 67 patients were included in the study. The study group consisted of 56 eyes in total, 28 eyes in the dexamethasone implant group and 28 eyes in the aflibercept

group. There were 24 eyes in the control group. A statistically significant difference was detected between the DME group and the control group in the values of IL-6, 8, IFN γ , Ang-2, HGF, PDGF and VEGF. Among these cytokines, IL-6, IL-8, Ang-2, IFN γ , HGF and VEGF measurements were observed to be higher in the DME group, while PDGF measurements were higher in the control group (p:0.001, p<0.001, p<0.001, p:0.003, p<0.001, p<0.001, p<0.001; respectively).

It was determined that intracyst reflectivity measurements were positively correlated with IL-1b, IL-6, IL-8 and IL-10 (p: 0.039, R: 0.277; p: 0.003, R: 0.395; p< 0.001, R: 0.506; p : 0.049, R: 0.265; respectively). A statistically significant relationship was observed between OCT biomarkers such as SMD, hard exudate and HRN and intracystic reflectivity measurements (p: 0.003, R: 0.393; p< 0.001, R: 0.504; p< 0.001, R: 0.660; respectively). Among OCT biomarkers, SMD is correlated with IL-6, IL-8, HGF and VEGF levels; hard exudate IL-4 was found to be correlated with HRN IL-8 (p: 0.013, R: 0.329; p: 0.005, R: 0.369; p: 0.030, R: 0.290; p: 0.004, R: 0.375; p: 0.016, R:0.319, p: 0.031, R: 0.288; respectively).

Conclusion:

There is a statistically significant correlation between anterior chamber inflammatory cytokines and intracystic reflectivity measurements. This finding, when evaluated together with its correlation with other OCT biomarkers, shows that increased intracystic reflectivity is closely related to the intraocular inflammatory status. In the light of this information, intracystic hyperreflectivity should be evaluated as a new OCT biomarker.

Key Words:

Diabetic macular edema, intracystic reflectivity, anterior chamber, cytokine, inflammation

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diabetes mellitus (DM) dünya genelinde görülen ve hali hazırda 200 milyon kişinin sahip olduğu pandemik bir hastalık olup görülme sıklığı her geçen gün daha da artmaktadır(1). Diyabetik retinopati (DR) ise bu hastalığın mikrovasküler bir komplikasyonu olup Avrupada görülen en önemli körlük sebeplerinden biridir. Diyabetli hastaların görme keskinliğindeki azalmanın en önemli sebebi ise maküler bölgedeki kan retina bariyerinin fonksiyonunun bozulması sonucu meydana gelen diyabetik makula ödemi(2,3).

DMÖ morfolojik özelliklerine göre üç alt tipe ayrılır; kistoid makula ödemi, diffüz makula ödemi ve mikst tip makula ödemi. Retina içerisinde bulunan sıvı içeren kaviteler yani psödokistler (psödokistler, kistler), kan-retina-bariyerinin (KRB) yapısındaki bozulmalar ve Müller hücrelerinin fonksiyonunu tam olarak yerine getirememesi sonucu ortaya çıkmaktadır. Travma, intraoküler inflamatuvar hastalıklar, DR, damar tıkanıklıkları KRB’de bozulmalara sebep olabilmektedir(4,5).

Diyabetik makula ödeminin patofizyolojisi tam olarak aydınlatılamasa da, bu olayın temelinde yattığı düşünülen en önemli mediatörlerden biri de “Vascular endothelial growth factor (VEGF)”dür. Bu mediatöre yönelik geliştirilen Anti-VEGF ilaçların kullanıma girmesi ile DMÖ tedavisinde yeni bir çağa giriş yapılmıştır. Güncel literatürde intravitreal olarak kullanılan en önemli Anti-VEGF ajanları arasında; bevacizumab (Avastin®), ranibuzumab (Lucentis®), aflibercept (Eylea®) yer almaktadır. Yapılan çalışmalarda kullanılan bu Anti-VEGF ilaçların çoğunlukla DMÖ’yü geriletmediği gösterilse de, bazı yayınlarda %30'lara varan oranda bu tedavilere yanıtızsızlık gösterilmektedir(1,6). Bu nedenle DMÖ patogenezinin diğer bir ayağı olduğu düşünülen inflamasyona yönelik steroid tedavileri ve implantları (intravitreal deksametazon implant-Ozurdex®) kullanıma girmiştir. Ancak yapılan kontrollü randomize çalışmalarda bu tedavilerin birbirine karşı kanıtlanmış bir üstünlüğü yoktur(7-9).

DR ve DMÖ sahip hastaların tanı ve takiplerinde vizyon muayenesi, dilate fundus muayenesi gibi rutin oftalmolojik muayenelerin yanı sıra fundus floresin anjiyografi (FFA) ve optik kohrens tomografi (OKT) kullanılmaktadır. Özellikle OKT'nin kullanıma girmesi ile DMÖ tanısı ve neden olduğu yapısal değişiklikler daha kolay olarak

tanımlanabilir hale gelmiştir. Bu sebeple klinik pratikte OKT en temel yol gösterici olarak kullanılmaya başlanmıştır.

DMÖ hastalarında ön kamara ve vitreus örneklerinden yapılan çalışmalarda çeşitli inflamatuvar sitokinlerin (interlökin-6 (IL-6), interlökin-8 (IL-8), monosit kemoatraktan protein (MCP-1) ve VEGF gibi), DMÖ bulunmayan hastalara göre daha yüksek miktarda bulunduğu gösterilmiştir(10,11). Yine aynı şekilde DMÖ hastalarının OKT kesitlerinde tespit edilen çeşitli morfolojik değişikliklerin de; bu değişikliklere sahip olmayan DMÖ hastalarına göre daha fazla inflamatuvar sitokin ile ilişkili olduğu görülmüş ve bu morfolojik değişiklikler inflamatuvar biyobelirteç olarak adlandırılmıştır. Bu biyobelirteçlere seröz makula dekolmanı (SMD) varlığı, artmış hiperreflektif nokta (HRN) varlığı ya da inci kolye bulgusu örnek olarak verilebilir(11–13).

Biz de bu çalışmamızda DMÖ hastalarının OKT kesitlerinde tespit edilen artmış kist içi reflektivitenin ön kamara sıvısındaki inflamatuvar sitokinler ile olan ilişkisini inceleyerek bu iki parametre arasındaki korelasyonun varlığını; bu parametrelerden kist içi reflektivitenin değişiminin tedavide kullanılan ajanın türüyle olan ilişkisini araştırmayı amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. RETİNA ANATOMİSİ VE TOPOGRAFİSİ

Görsel iletinin sinirsel uyarıya dönüştürülüp yapısında bulunan sinir lifleri ile merkezi sinir sistemine aktarılmasını sağlayan ve göz küresinin en içte kalan katmanına retina adı verilmektedir. Retina embriyolojik olarak aynı kökenden meydana gelen iki farklı tabakadan oluşmaktadır. Bunlar; yapısında nöronlar, gliyal hücreler ve fotoreseptör hücreler bulunduran nörosensöryel retina ile retina pigment epitel hücrelerinin oluşturduğu retina pigment epiteli (RPE) tabakasıdır(14,15).

2.1.1. Nörosensöryel Retina

Embriyolojik dönemde optik vezikülün iç kısmından gelişen ve ora serrataya kadar uzanan şeffaf tabakaya verilen isimdir. Histolojik olarak içten dışa;

- İç limitan membran (İLM)
- Sinir lifi tabakası (SLT)
- Gangliyon hücre tabakası (GHT)
- İç pleksiform tabaka (İPT)
- İç nükleer tabaka (İNT)
- Dış pleksiform tabaka (DPT)
- Dış nükleer tabaka (DNT)
- Dış limitan membran (DLM)
- Rod ve kon iç segmentleri
- Rod ve kon dış segmentleri tabakalarından oluşur.

Nörosensöryel retinanın yapısında bulunan fotoreseptörlerden rodlar temel olarak skotopik (düşük ışıktaki) görmeden sorumlu iken; konlar, fotopik (yüksek ışıktaki) görme ve görme keskinliğinden sorumludur. Konların bir diğer görevi ise renkli görmedir. Bu fotoreseptör hücreleri RPE hücrelerinin apikal çıkıntıları ile dış segmentleri sayesinde sürekli olarak etkileşim halindedir. İki hücre arasında çoğunluğu mukopolisakkaritten

oluşan bir maktriiks bulunmaktadır. Bu iki hücre tabakası arasında herhangi bir hücreler arası bağlantı bulunmamasına rağmen birbirlerine yakın olarak durmalarından; van der Waals kuvvetleri, elektrostatik kuvvetler ve RPE hücrelerinin aktif transportu sonucu ortaya çıkan negatif hidrostatik basıncın sorumlu olduğu düşünülmektedir(16).

2.1.2. Retina Pigment Epiteli Tabakası

Embriyolojik dönemde optik vezikülün dış kısmından gelişen ve ora serrataya kadar uzanan tek sıra dizilmiş hücrelerden oluşan hücre tabakasıdır. Bu hücrelerin bazal ucu KRB yapısına katılan Bruch membranı oluşumuna katkı sağlarken apikal ucu ise fotoreseptör hücrelerin dış segmentlerinden atılan disk yapılarının ve diğer artıkların uzaklaştırılmasından sorumludur. Bu görevleri dışında A vitamini metabolizması, fazla ışığın absorpsiyonu, mukopolisakkarit matriksin devamlılığı gibi görevleri de bulunmaktadır(17).

Vitreus: Metabolitlerin göz içerisindeki hareketlerine olanak sağlayıp, göz içi diğer yapılara destek görevi gören; içeriğinin %99'u sudan oluşan şeffaf jel yapıya vitreus adı verilmektedir. Su moleküllerine ek olarak yapısında; tip 2 kolajen, hyalositler ve hyaluronik asit bulunmaktadır. Vitreus önde lens arkası ve ora serratadan başlayıp arka kısımda retinanın ön yüzüne kadar uzanmakta olup; retina yapısında bulunan İLM'ye tutunmaktadır(16).

2.1.3. Retinal Topografi

Santral 15 derecelik görmeden sorumlu olan ve temporal vasküler arkadların sınırladığı alan içerisinde bulunan 6 mm çapındaki bölgeye makula adı verilmektedir. Bu bölgenin merkezinde bulunan optik diskin 4 mm temporalinde ve 0.8 mm inferiorunda bulunan 1.5 mm çapındaki bölge fovea olarak tanımlanmıştır. Tam olarak fovea merkezine denk gelen 0.35 mm genişliğindeki bölge foveola olarak isimlendirilmektedir. Foveola bölgesindeki fotoreseptör tabaka, çok yüksek oranda kon hücrelerinden oluşmaktadır(14,18).

2.1.4. Retinal hücreler

Nöronal hücreler: Fotreseptör, horizontal hücreler, bipolar hücreler, amakrin ve gangliyon hücreler

Gliyal kökenli hücreler: Müller hücreleri, mikroglialar ve astrositler

Vasküler kökenli hücreler: Endotel hücreleri ve perisitler

A) Bipolar hücreler: Fotreseptör tabakada oluşan iletinin ganglion hücrelerine taşınmasından sorumludur(19).

B) Horizontal hücreler: Fotreseptörler ve gangliyon hücreler ile sinaps yapmaktadır. Bu hücrelerin uyarı sonrasında istirahat potansiyellerine döndürülmesi ve nöronal iletinin düzenlenmesinde görevlidirler(20).

C) Gangliyon hücreler: Görsel uyarı sonucunda fotoreseptörler tarafından oluşturulan iletinin santral sinir sistemine iletiminden sorumludur(15).

D) Müller hücreleri: Uzantıları ile iç kısımda İLM'yi, dış kısımda ise DLM'yi oluşturan ve çekirdekleri İNT'de yerleşmiş hücrelerdir. Diğer gliyal hücreler ile birlikte retinanın yapısal bütünlüğünün korunmasından ve beslenmesinden sorumludur. İç kan retina bariyerinin yapısına da katılan Müller hücreleri, dış kısımdaki uçlarının subretinal boşluğa kadar uzanması sayesinde retina içi sıvı dengesinin korunmasında da oldukça önemli bir yere sahiptir(21).

2.1.5. Retinanın Beslenmesi Ve Vasküler Ağlar

Retinanın beslenmesinden iki farklı vasküler yapı sorumludur. Bunlar; retinanın 2/3 iç kısmının beslenmesinden sorumlu olan retinal damarlar ile retinanın 1/3 beslenmesinden sorumlu koroidal damarlardır. Retinanın yalnızca koryokapilleristen beslendiği ve retinal damarların izlenmediği bölge, foveal avasküler bölge (FAB) olarak

adlandırılmaktadır. Bu bölge topografik olarak foveola ile örtüşmekte olup genişliği yaklaşık 250-600 um civarındadır(14,15).

Retinal damarlar: Santral retinal arter oftalmik arterin bir dalı olup optik sinir içerisinde göze girdikten sonra optik disk seviyesinde dört farklı dala ayrılır ve bu dallar retinanın farklı kadrantlarına dağılıp o bölgenin beslenmesinden sorumludurlar. Retinal damarlardan her biri bifurkasyonlar ile daha küçük retinal arteriyollere ve en son olarak terminal kapillerlere ayrılır. Bu kapillerlerin duvarını tek sıralı ve fenestrasız endotel hücrelerine ek bu endotel hücrelerinin bazal membranı ve bu membran dışında bulunan perisitler oluşturmaktadır. Bu yapı içerisinde hiçbir fizyolojik boşluk olmaması sayesinde retinal kapillerler normal koşullarda floresein ve benzeri küçük moleküllerin retina içerisine geçişine izin vermez(14,15).

Retinal damarlar yerleşim yerlerine göre; optik disk çevresinde bulunan ve iç nörofibriler tabakaya yerleşmiş olan radyal peripapiller kapiller ağ, tüm retinada gangliyon hücre tabakası seviyesinde bulunan yüzeysel damar pleksusu, tüm retinada iç nükleer tabakanın iç yüzünde bulunan orta kapiller pleksus ve dış yüzünde bulunan derin kapiller pleksus olarak adlandırılır. Bu kapiller pleksuslardan orta ve dış kapiller pleksusa birlikte derin kapiller kompleks adı verilirken, yüzeysel damar pleksusuna yüzeysel damar ağı adı verilmektedir(14,15,22).

Koroid: Metabolik olarak aktivitesi çok yüksek olan fotoreseptörlerin bulunduğu retina dış katmanlarının beslenmesinden sorumludur. Aynı zamanda retinanın ve RPE hücrelerinin üzerinde yüksek ışık maruziyeti nedeni oluşan ısı artışının önüne geçilmesine yardımcı olur. Kanlanması uzun ve kısa posterior siliyer artere ek olarak anterior siliyer arter sağlar. Üç tabaka olarak incelenir; geniş lümenli damarların oluşturduğu ve en dışta yer alan tabaka-Haller tabakası-, dış tabakaya göre daha küçük lümenli damarların oluşturduğu orta tabaka-Sattler tabakası-, iç kısımda küçük çaplı kapillerlerin bulunduğu ve Bruch membranı yapısına katılan koryokapillaris tabakası(23,24).

Kan Retina Bariyeri: Kan ile nörosensöryel retinayı birbirinden ayıran kompleks yapılara KRB adı verilmekte olup bulunduğu konuma göre iki alt tipe ayrılmaktadır; iç ve dış KRB.

İç KRB retinanın iç katmanlarında yer alır ve temel olarak yapısında; vasküler endotel hücreleri ve aralarındaki sıkı bağlantılar, endotel hücrelerinin bazal membranı ve perisitler bulunmaktadır. Buna ek olarak perisitlerin ayaksı çıkıntılarının bazal membranı örtemediği noktalarda dıştan bu yapıya Müller hücreleri, astrositler ve mikroglialar da destek vermektedir(14,25).

Dış KRB ise RPE hücreleri ile koryokapillaristeki damarların bazal membranlarının bir araya gelmesi ile oluşur ve optik diskten ora serrataya kadar olan bölgenin tamamında bulunur. (14,25)

2.2 DİYABETİK RETİNOPATİ

2.2.1. Diabetes Mellitus

Diyabet insanlık tarihinde bilinen en eski hastalıklardan biri olup; kronik olarak kan glukoz seviyelerinin yüksek olarak seyrettiği, karbonhidrat lipid ve protein metabolizmasındaki bozukluklar ile karakterize multifaktöriyel metabolik bir hastalık olarak tanımlanmaktadır. Altta yatan temel patolojinin kabaca insülin üretiminde azalma, tip 1 DM, ya da var olan insülinin etkisine doku düzeyinde direnç gelişmesi, tip 2 DM, olduğu gösterilmiştir(26).

DM'nin dünya genelinde prevalansı giderek artmakta olup görülme sıklığı orta ve düşük gelirli ülkelerde daha da yükselmektedir. 2011 yılında dünya genelini kapsayan bir çalışmada DM hastalarının %90'ına yakınının tip 2 DM olduğu görülmüştür. Genel olarak Tip 2 DM daha sıklıkla yetişkin dönemde ortaya çıksa da gün geçtikçe pediatrik popülasyonda görülme sıklığı da artmaktadır. Bazı ülkeler özelinde en sık görülen alt tip olan Tip 1 DM, görülme sıklığı çocuk yaşta başlayıp pikini ergenlik dönemiyle birlikte yapmaktadır(26).

Komplikasyonları: Günümüzde insan sağlığını tehdit eden en önemli hastalıklardan biri olarak görülen DM, sebep olduğu komplikasyonlar ile gelişmiş ülkelerde en sık ölüme neden olan hastalıklar arasında dördüncü sırada yer almaktadır. Diyabetin komplikasyonları gelişim hızına göre akut-kronik olarak; altta yatan fizyopatolojiye göre de mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar olarak ikiye ayrılır (27).

Akut komplikasyonlar temelde insülin eksikliği, sıvı volümünde azalma ve bilinç bulanıklığı ile prezante olan ve diyabetik ketoasidoz, non-ketotik hiperozmolar hiperglisemik durum olarak adlandırılan iki farklı tablo halinde görülür(27).

Kronik komplikasyonlar ise uzun dönemde mortalite ve morbiditeden sorumlu olan organ hasarı ile prezante olurlar(27). Bu komplikasyonlardan mikrovasküler olanları DR, diyabetik nefropati ve diyabetik nöropatilerken; makrovasküler olanları miyokard infarktüs, serebral iskemik hadiseler ve periferik arter hastalığıdır(28,29). Bu mikrovasküler komplikasyonların gelişiminde kronik hipergliseminin çeşitli mekanizmalarla etkili olduğu gösterilmiştir(28).

2.2.2. Diyabetik Retinopati Prevalansı

Diyabetik retinopati yetişkin nüfus arasındaki en önemli görme kaybı nedenleri arasında yer almakta olup çalışan yaş grubu arasındaki en sık nedendir(30). Diyabetik hastalardaki prevalansı ile ilgili çeşitli çalışmalarda birçok farklı değer tespit edilmiş olup %17-33 arasında değişmektedir. Bu çalışmaların farklılıklarındaki temeli; yapıldığı coğrafyadaki DM kontrol düzeyinin, yaş gruplarının ve hatta ırk kökenlerinin birbirinden farklı olmasıdır(31).

Diyabetik retinopatinin oluşmasındaki majör risk faktörlerinin; yaş, hiperglisemi düzeyi, hipertansiyon, nefropati varlığı ve dislipidemi olduğu tespit edilse de bu faktörlerin etki kuvveti ve ağırlığının nasıl dağıldığı tam olarak tespit edilememiştir(31,32).

2.2.3. Diyabetik Retinopati Patogenezi

Diyabetik retinopati retinal kapiller ağı (prekapiller arteriol, kapiller, venüller) tutan bir mikroanjyopatidir. Mikroanjyopatinin DR ve buna bağlı komplikasyonlar oluşturmada artan vasküler geçirgenlik sonucu oluşan ödem ve vasküler hasar temel sorumludur. Bunların neticesinde meydana gelen damar oklüzyonu retinal iskemi oluşmasında önemli rol oynamaktadır(33,34).

Biyokimyasal etkiler: Bu mikrovasküler hasarın oluşmasında birbiri içerisine geçmiş ve kronik hiperglisemi ile tetiklenen birçok biyokimyasal yolak sorumludur. Bunlar; ileri glikasyon son ürünleri oluşumu, poliol yolağı, protein kinaz C aktivasyonu, artmış inflamasyon, artmış VEGF salınımı ve en önemlisi oksidatif strestir(33,35).

- A) Poliol yolağı: Yüksek miktarda glukoz hücre içerisinde poliol yolağı aktivitesindeki artışa paralel olacak şekilde aşırı miktarda sorbitol meydana gelmektedir. Bu yolakta sorbitol oluşumu esnasındaki enzimatik süreçte tüketilen NADPH miktarının da artışı ile biriken sorbitolün fruktoza dönüştürülme oranı azalır. Bu kısır döngü sonucunda daha da fazla artan sorbitol, retinal nöronlar/vasküler hücrelerde ozmotik hasar oluşmasına yol açar(33,35).
- B) Artmış Protein Kinaz C aktivitesi: Hücre içerisinde aktif hale geldiğinde çeşitli hormonların hücre içi sinyal yollarında görev almakla birlikte; bu uyarılar sayesinde ortaya çıkan vazodilatasyon etkili prostaglandinlerin üretimi/salınması ve hücre zarının geçirgenliğinin düzenlenmesinde de kilit bir öneme sahiptir. Bu protein kinazın glukoz nedenli aktivasyonu sonucunda; artmış endotelial geçirgenlik, ekstraselüler matriks proteinlerin sentezi, VEGF üretimi meydana gelmektedir(33,35).
- C) Artmış Glikasyon son ürünleri: Glikozun protein ve lipidlere bağlanarak geri dönüşümsüz yapısal değişikliğe neden olmasına glikasyon denmektedir. Kontrolsüz DM nedenli kronik olarak yüksek seyreden glikoz seviyeleri uzun soluklu olan bu sürecin başlamasına neden olur. Hücre içi artmış glikasyon son ürünleri; çeşitli enzimlere ve hücre zarındaki çeşitli proteinlere bağlanarak

bulunduğu hücrenin esnekliğini kaybetmesine, hücre üzerinde oksidatif stresin artmasına ve sonuç olarak hücre düzeyinde inflamatuvar yanıt oluşmasına neden olmaktadır. Bu ürünlerin yüksekliği ile DR insidansı arasındaki ilişki birçok yayında gösterilmiştir(33,36).

D) Oksidatif Stres: Reaktif oksijen moleküllerinin (ROM) oluşması ile bu moleküllerin uzaklaştırılması/yıkılması arasındaki dengenin bozulmasıyla ortaya çıkar. Bu moleküller nedeniyle protein çapraz bağlarında bozulma ya da farklı aminoasit dizilimli yeni proteinler meydana gelir ve hücre hasarının oluşması tetiklenir. Bu kaskatın sonunda zarar gören vasküler ağ içerisinde şekilli kan elemanları; artan proinflamatuvar sitokinlerin de etkisiyle birikerek mikrotrombozlar oluşturur. Diyabetik hastalardaki yüksek glikoz düzeyleri; ROM üretiminin artmasına ve antioksidan enzimlerden bazılarının miktarında azalmaya yol açmaktadır(33,37).

Vasküler Etkiler: Diyabetik retinopatinin histolojik olarak en erken tespit edilen değişikliği perisitlerin kaybıdır. Bunun dışında bazal membranda kalınlaşma, kapillerlerin çapında artış, mikroanevrizmalar, damar yapısında bozulmalar, KRB'deki hasar sonucu artmış vasküler permeabilite de diyabetik retinopatide meydana gelen vasküler değişikliklerin başında gelmektedir(38).

Retinal kan akımında meydana gelen bozulmalara ek olarak KRB'nin görevini tam yerine getirememesi sonucunda; damar içi ve interstisyel boşluğun arasındaki hidrostatik basınç-onkotik denge zarar görmektedir. Bozulan KRB nedeniyle hücreler arası boşluğa geçen büyük yapıllı moleküller onkotik basıncı doku lehine arttırır. Bozulmuş retinal kan akımı regülasyonu sonucu damar içinde artan hidrostatik basınç da bu tablonun üzerine eklenerek sıvının retina içerisine kontrolsüz geçmesine neden olur(38).

Bu mekanizmalarla korele bir şekilde ilerleyen biyokimyasal yollar sonucunda artan VEGF salgısı sonucunda ön ve arka segmentte neovaskularizasyonlar oluşmaktadır. Oluşan bu yeni damarlar fizyolojik damarların aksine düzenli bir KRB yapısı içermezler

ve bu da retina/vitreus içerisine sızıntının artmasına; kan basıncındaki ani yükselmeler ile de kanamalara yol açmaktadır(39).

2.2.4. Diyabetik Retinopati Sınıflaması

Non-Proliferatif Diyabetik Retinopati:

- A) Diyabetik retinopati yok: Fundus muayenesinde tespit edilebilen herhangi bir değişim izlenmemektedir.
- B) Hafif Non-Proliferatif DR: Fundus muayenesinde yalnızca mikroanevrizmalar izlenir.
- C) Orta Non- Proliferatif DR: Mikroanevrizmalar ek olarak; retinal hemorajiler, eksüdalar ve cotton wool (Atılmış pamuk) spotların birinin ya da hepsinin bulunmasına denir.
- D) Ciddi Non-Proliferatif DR: Aşağıdaki üç bulgunun tamamının birlikte bulunmasına denir;
Dört kadranda da ciddi retinal hemorajiler
En az iki kadranda venöz boncuklanma
En az bir kadranda intraretinal mikrovasküler anomali izlenmesi (IRMA)

Proliferatif Diyabetik Retinopati: Fundus muayenesi ya da FFA esnasında optik disk üzerinde ya da retinanın herhangi bir yerinde neovaskülarizasyonların tespit edildiği ve/ve ya vitreus hemorajisi, traksiyonel retina dekolmanı, rubeozis iridisten birinin tespit edilebildiği tablo proliferatif DR olarak adlandırılmaktadır(40,41).

2.3. DİYABETİK MAKÜLOPATİ

Diyabetik retinopatinin evresinden bağımsız olarak makula üzerinde iskemik makülopati ve diyabetik makula ödemi şeklinde ortaya çıkan değişiklikler diyabetik makülopati olarak isimlendirilmektedir(41).

2.3.1. İskemik makülopati

Makula çevresindeki mikrovasküler yolakların trombozu ya da oklüzyonu sonucunda ortaya çıkan nöronal fonksiyon kaybı ile ilerleyen tablo ile karakterizedir. Patofizyolojinin temelinde hiperglisemi ve hipoksi yatmakta olup, erken dönemde tespit edildiğinde fonksiyonel değişiklikler geri dönüştürülebilirken, ilerleyen dönemde tablonun oturması halinde geri dönüşü ya da tedavisi olmayan değişikliklere yol açabilmektedir(42).

Klinik pratikte diyabetik bir hastada fundus muayenesi esnasında vizyon düşüklüğünü açıklayacak herhangi bir değişikliği bulunmayan hastalarda akla gelmelidir. Şüphe halinde kesin tanı için FFA planlanmalıdır. FAB'ta genişleme, fovea sınırlarındaki düzenin kaybolması gibi bulgular bulunması halinde tanı konulmaktadır. Bir diğer görüntüleme yöntemi olan makula OKT kesitlerinde ise retinal kalınlıkta azalma, başta gangliyon hücre tabakası olmak üzere retinal katların atrofik olması tanıyı destekler bulgulardır(41,42).

2.3.2. Diyabetik Maküler Ödem:

Makula bölgesinde, retina içerisinde ya da subretinal boşlukta sıvı birikmesi sonucu ortaya çıkan ve diyabetik hastalarda santral görme kaybının en önemli nedeni olarak gösterilen tabloya verilen isimdir. İskemik makülopati gibi diyabetik retinopatinin evresinden bağımsız her an ortaya çıkabilir ancak diyabetik retinopatinin şiddetinin arttığı durumlarda görülme sıklığı daha da artmaktadır(42). Altta yatan patofizyolojik mekanizma tam olarak anlaşılammış olup, temelde KRB'de meydana gelen bozukluklar ve Müller hücrelerindeki fonksiyon kaybı sonucunda retina içerisinde sıvı birikiminin neden olduğu düşünülmektedir. Artan permeabilite, ozmotik dengede bozulma diyabetik maküler ödemin oluşmasında kilit rol oynamaktadır. Bunlara ek olarak artan hipoksi, oksidatif stres ve vasküler lökostaz ve perisit kaybı da tablonun oluşumuna yardımcı

olmaktadır. DMÖ oluşumunda çeşitli mediyatörler sorumlu tutulmuş olup, bunların başında vasküler endotel hücrelerinin geçirgenliğini kontrol eden VEGF gelmektedir. Diyabetik hastaların retinalarında bozulmuş olan VEGF dengesi KRB'nin yapısında meydana gelen bozulmanın oluşmasında en önemli sebep olarak gösterilmektedir. DMÖ oluşmasındaki temel bir diğer mekanizma ise artan inflamasyondur. Artmış proinflamatuvar sitokinler; KRB yapısında bozulmaya, vasküler endotel hücrelerin ve perisitlerin kaybına ve sonuç olarak da vasküler geçirgenliğin artmasına neden olurlar. Birçok çalışmada DMÖ hastalarında IL-6, IL-8 ve MCP-1 gibi sitokinlerin intraoküler konsantrasyonlarının kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir(1,4,43).

Klinik pratikte lokalize olan bir ödemin şiddetini, görme keskinliği üzerine etkisini ve tedavi gerekliliğini belirlemek açısından The Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research (ETDRS) grubu 1987'de klinik olarak anlamlı makula ödemi (KAMÖ) tanımını ortaya atmıştır. Bu tanıma göre lokalize makula ödeminin KAMÖ olarak adlandırılabilmesi için bu üç şarttan en az birini karşılaması gerekmektedir;

- FAB merkezinde ya da 500 um çapındaki çevre bölgesinde retina kalınlaşması olması
- FAB merkezinde ya da 500 um çapındaki çevre bölgesinde sert eksüda olması ve buna ek retina kalınlaşması bulunması
- Bir kısmı makula santralinde yer alan bir optik disk çapı alan içerisinde bulununan ve bir optik disk çapı ya da daha büyük retina kalınlaşması(44).

Makula ödemleri OKT'deki bulgularına göre kistoid ve diffüz tip olarak sınıflandırılmakta olup bunlardan en sık görüleni kistoid makula ödemidir (KMÖ).

Kistoid ödem foveal yerleşimli içi sıvı olduğu düşünülen kistoid boşluklarla karakterizedir. Bu bulgulara ek olarak foveal kontür kaybı ve makula kalınlığında artış da izlenmektedir. Kistlerin retina içerisindeki yerleşim derinliğini, iç ya da dış KRB'den hangisinin sıvı kaçağından sorumlu olduğu belirlemektedir. Buna göre kistler İNT ile DPT arasında izlenebilmektedir. Kistoid kaviteler yanlış bir isimlendirmeye "Kist" olarak nitelendirilmekte olup, sıvının çevresini çevreleyen herhangi bir epitel oluşumu

bulunmamaktadır. Sıvı içeren bu boşlukların kiste benzer şekilde sınırlı kalabilmesinden sorumlu olup onları çevreleyen hücreler ise; retinayı boydan boya kateden ve retina iskeleti gibi davranan Müller hücreleridir(45).

Diffüz makula ödemi ise daha az sıklıkta görülmektedir. Retinanın ve makulanın tüm katmanlarında lokalize herhangi bir sıvı birikimi olmaksızın diffüz olarak kalınlaşmasıdır. Görme keskinliği üzerine etkisi daha sınırlı olup tedaviye daha dirençlidir(45).

Mikst tip makula ödemi, anatomik olarak hem fokal hem de diffüz DMÖ özelliklerinin bir arada bulunmasıdır(44).

2.4. DİYABETİK RETİNOPATİ VE MAKÜLOPATİDE TANI YÖNTEMLERİ

Diyabete bağlı oküler komplikasyonların sıklığı hastalıktan etkilenen kişi sayısının yükselmesi sonucunda artmaktadır. Oküler tutulum görme keskinliğinde minimal bozulmadan göz kaybına kadar geniş bir yelpazede olabilmektedir. Bu nedenle diyabetik retinopati ve makülopati gibi değişikliklerin erken tespiti komplikasyonların yönetiminde ve iyileştirilmesinde oldukça önemlidir(34).

Diyabetik retinopati ve makülopatinin tespitinde içerisinde direkt ve indirekt oftalmoskop ile fundus muayenesi, FFA, stereoskopik renkli fundus fotoğrafı ve OKT'nin de bulunduğu birçok farklı teknik kullanılmaktadır. Bunlar arasında klinik pratikte en sık kullanılan ise oftalmoskopların yardımı ile yapılan dilate fundus muayenesidir(34).

2.4.1. Optik Kohorens Tomografi

Farklı özellikteki retina katmanlarının ışığı yansıtma özelliklerindeki farklılıkları ışık interferometresi yardımı ile tespit edip, elde ettiği verilere göre retinanın katmanlarının kalınlıklarını ve reflektivitelerini belirleme prensibi ile çalışan; retinanın ve tabakalarının görüntülenmesini sağlayan non-invaziv bir görüntüleme yöntemidir. Elde edilen görüntü üzerinden retinanın/makulanın kalınlık değerleri ölçülebilmekte ve kistoid makula ödemi gibi patolojilerin sebep olduğu yapısal değişiklikler tespit edilebilmektedir. OKT kesitlerinde elde edilen görüntü kesitin temel alındığı katmanın ışık yansıtıcılık özelliğine

göre şekillendirilmekte olup yansıyan ışık hüzmesinin yoğunluğuna göre katmanın renklendirmesi gri skala üzerinden yapılmaktadır. Buna göre daha düşük yansıtıcılığa sahip katmanlar siyaha daha yakın tonda bir gri ile renklendirilirken (hiporeflektif), yansıtıcılık indeksi yüksek olan katmanlar beyaza daha yakın gri tonları ile renklendirilmektedir (hiperreflektif). Düşük görme keskinliğine eşlik eden gangliyon hücre tabakasının incilmesi, retinal iç tabakaların organizasyonunda bozulma, fotoreseptör hasarı gibi nöroretinal biyobelirteçler OKT yardımı ile belirlenebilmektedir. Elde edilen kantitatif veriler ile DR ve DMÖ hastalarının uzun dönem takiplerinde karşılaştırmalı sonuçların elde edilmesi sağlanmaktadır(34,46).

2.4.2. Fundus Floresein Anjiyografi

Temelde, intravenöz olarak uygulanan ve mavi ışığı yansıtıcı özelliği bulunan floresein molekülü verilmiş olan hastaların fundus görüntülerinin uygun şartlarda fotoğraflanmasıdır. Bu sekans esnasında floresein moleküllerinin koroidal ve retinal dolaşımdaki hareketleri sayesinde vasküler ağın yapısı ve bütünlüğü ile ilgili bilgiler edinilmektedir.

Floresein molekülü kanda; %85 oranında serum proteinlerine bağlı olarak bulunurken, geri kalan %15'lik kısım ise serbest olarak taşınır. Floresein molekülü fizyolojik şartlarda KRB'den geçemez. Ancak KRB hasarlandığı durumlarda ya da başka bir nedenle artmış geçirgenlik durumlarında floresein molekülü retina içerisine sızmaktadır. Sonuç olarak ortaya bu sızıntılara neden olabilecek mikroanevrizma, IRMA, neovaskülarizasyonlar gibi vasküler patolojilere sebep olan DR, makula ödemi, PDR, ven dal tıkanıklığı (VDT) bu durumlara örnektir. Benzer şekilde floresansın olması gereken yerde tespit edilemeyişi ya da daha az tespit edilebiliyor olması da DR, VDT, diyabetik makülopati gibi hastalıklara eşlik eden iskemi, preretinal ya da subhyaloid hemoraji, yoğun sert eksüda varlığı gibi durumlarda görülebilir(47,48).

2.5. DİYABETİK RETİNOPATİ VE DİYABETİK MAKÜLOPATİDE TEDAVİ

2.5.1. Diyabetin Regülasyonu

Diyabetik retinopati ve makülopatinin ortaya çıkmasındaki en önemli faktörlerden biri olan kronik hiperglisemik durumun ve yüksek kan basıncının agresif olarak kontrol altına alınması hastalığın progresyonunu azaltmada oldukça etkili bir yöntemdir. Yapılan epidemiyolojik çalışmalar kan HbA1c seviyeleri ile DR insidansı arasında kuvvetli ilişki olduğunu göstermektedir. Aynı şekilde sıkı glisemik kontrol sayesinde DR insidans ve progresyonunda düşüş olduğu gösterilmiştir. 1983 ile 1993 yılları arasında 1441 hasta ile yapılan randomize kontrollü bir çalışma ile bir grup DM hastası sıkı glisemik kontrol ile takip edilirken diğer grup konvansiyonel tedaviler ile takip edilmiş olup; sonuç olarak sıkı glisemik kontrolün DR insidansının %76 oranında, progresyonunun ise %56 oranında azalttığı gösterilmiştir. İlk basamak tedavi seçeneği ya da önleyici tedavi olarak öne çıksa da diğer tedavi seçeneklerinden biri ile takip edilen DR ya da DMÖ hastalarında da, varolan hastalığın progresyonunu mümkün olduğunca azaltmada oldukça etkilidir. Benzer şekilde yüksek diastolik kan basıncına sahip hastalarda DMÖ görülme sıklığı ve DR progresyonu, daha düşük diastolik kan basıncına sahip hastalardan daha fazladır. Yine yüksek kan total kolesterol ve LDL seviyeleri bulunan hastalarda DMÖ gelişimi esnasında sert eksudaların oluşma sıklığı bu parametrelerin düşük seyrettiği hastalara oranla daha fazla olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle diyabetin regülasyonuna ek olarak hastaların sahip olduğu diğer sistemik hastalıkların da kontrol altına alınması diyabetik retinopati ve makülopati progresyonunu önlemek açısından temel yaklaşım olarak öne çıkmaktadır(45,49,50).

2.5.2. Lazer Fotokoagülasyon

Diyabetik retinopati ve makülopatinin tedavisinde sıklıkla tercih edilen bir yöntemdir. Makulanın korunup temporal damar arkadları dışındaki retinanın büyük bölümünün lazerlendiği panretinal fotokoagülasyon (PRF) tekniği ağır non-proliferatif DR ve proliferatif DR tedavisinde tercih edilmektedir. Bu uygulamada lazerin amacı iskemik nedeniyle yoğun VEGF salgılayan fotoreseptör hücrelerinin haraplanması ile VEGF salgısının azaltılmasıdır. Diabetic Retinopathy Study çalışmasında, en az bir

gözünde proliferatif DR ya da her iki gözünde ağır non-proliferatif DR bulunan hastalardan bir bölümüne PRF diğer bölümüne ise herhangi bir tedavi uygulanmadan takip edilmiştir. 2 yıl sonunda herhangi bir tedavi uygulanmayan hastaların PRF uygulanan hastalara göre 3 kat daha fazla oranda vizyon düşüşü yaşadığı görülmüştür. Yapılan ETDRS çalışmasında ise proliferatif DR hastalarına erken dönemde yapılan PRF tedavisinin yüksek riskli proliferatif DR progresyonunu azalttığı ve vizyon kaybının önüne geçtiği gösterilmiştir(51).

Ancak PRF yapılan hastalarda görme alanında daralma, gece görüşünde azalma, renkli görmeye değişim ve akut glokom atakları gibi yan etkilerin gözlendiği bildirilmiştir(51).

Fokal lazer uygulamaları foveayı tehdit eden makula ödemi olgularında, KAMÖ'de ve diffüz makula ödemine sahip hastalarda uygulanabilmektedir. Fokal lazer tedavisinde fovealardan 500 ile 3000 mikron mesafe aralığında bulunan makula ödemlerinde sızıntı gösteren mikroanevrizma üzerine 50-100 mikron çapında 0.05-0.1 sn lazer süresi ile lazer uygulanmaktadır(52). Fokal lazer tedavisinin de makula ödemi hastalarında vizyon koruma açısından olumlu sonuçları bulunduğu yayınlarla gösterilmiştir. Fokal lazer tedavisinde amaç PRF'den farklı olarak mikroanevrizmaların ablasyonu ve RPE hücrelerinin uyarılarak retinadan koroide sıvı transportunun artırılmasıdır. ETDRS çalışması tarafından KAMÖ'ye sahip 1490 gözün dahil edildiği bir çalışmada, bir gruba fokal lazer uygulanırken diğer gruba herhangi bir tedavi uygulanmadan takip edilmiş ve sonuç olarak fokal lazer tedavisinin vizyon kaybını anlamlı ölçüde azalttığı izlenmiştir(51).Yine bir ETDRS çalışmasında 3711 gözden fokal LFK uygulananların görme kaybından daha yüksek oranda korunduğu ve persistan makula ödemi gözlenme sıklığının da kontrol grubuna göre daha az olduğu gösterilmiştir(53).

2.5.3. Cerrahi

Vitreus hemorajisi, makulayı içine alan ya da tehdit eden traksiyonu bulunan proliferatif DR hastalarında ya da persistan makula ödemine eşlik eden vitreus traksiyonlu olgularda pars plana vitrektomi cerrahi seçenek olarak öne çıkmaktadır.

2.5.4. İntravitreal Enjeksiyon

Anti-VEGF ajanlar: Vasküler endotelial büyüme faktörü, DMÖ patofizyolojisinde oldukça önemli bir yere sahiptir. Yüksek glukoz seviyeleri nedeniyle ortaya çıkan aktif oksijen radikalleri, glikozilasyon son ürünleri protein kinaz C'nin aktivasyonunda artışa ve böylelikle VEGF miktarının artmasına neden olur. Diyabetik makula ödeminin karakteristik özelliklerinden olan artmış vasküler geçirgenliğin primer regülasyonundan sorumlu molekül VEGF'tir. Aynı şekilde proinflamatuvar sitokinlerin salınması ile VEGF salgısını arttırmakta olup, bunun sonucu olarak artmış lokal anjiyogenez ve inflamasyon izlenmektedir. Endotel hücrelerinin yapısında bulunan reseptörler VEGF inhibisyonu ile inaktif hale getirilebilmektedir. Bu sayede neovaskülarizasyonların ya da vasküler sızıntı nedenli oluşan ödemin önüne geçilmiş olur(54).

Retina yapısından bulunan birçok hücre VEGF salgılanmasından sorumludur, örneğin; RPE hücreleri, vasküler endotel hücreleri, Müller hücreleri, gangliyon hücreleri gibi. Birçok çeşidi bulunan VEGF'in DR hastalarında asıl sorumlu formu VEGF-165 olduğu gösterilmiştir. Aynı şekilde VEGF-A, B, C, D, E, F ve Plasental büyüme faktörü olarak 7 farklı alt tipi bulunmaktadır. Bu moleküllerden ödem ve neovaskülarizasyon oluşumdan temel sorumlu olan VEGF-A alt tipidir. VEGF molekülünün 3 adet özelleşmiş reseptörü bulunmaktadır; VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3. Bu özellikleri nedeniyle VEGF oluşumundan reseptör etkileşimine kadar olan basamaklar tedavi amaçlı olarak çeşitli ajanlarla bloke edilmeye çalışılmaktadır(54–57).

A) Bevacizumab: Asıl olarak kolorektal kanser tedavisinde “Food and Drug Administration (FDA)” onayı almış ve tüm VEGF-A formlarını bloke eden insan monoklonal antikordur. Endikasyon dışı kullanım olarak yaşa bağlı makula dejenerasyonu, VDT, DMÖ gibi birçok hastalıkta intravitreal olarak kullanılmaktadır. Halihazırda hala intraoküler kullanım açısından FDA onayı bulunmamasına rağmen 1.25-2.5mg dozaj aralığıyla intraoküler kullanımı devam etmektedir(58). İlacın etkinlik süresi düşünülerek intravitreal enjeksiyon aralıkları genellikle 3-6 hafta olarak belirlenmiştir(59). “The Diabetic Retinopathy Clinical Research Network” tarafından yapılan bir

çalışmada, 1.25mg bevasizumab enjeksiyonu, 2.50 mg bevasizumab enjeksiyonu ve fokal lazer karşılaştırılmış olup bevasizumab uygulanan grupların erken ve geç dönemde SMK düşüşün ve EİDGK artışın lazer grubuna göre daha fazla olduğu ancak bu iki grubun kendi içerisinde yapılan kıyaslamalarında 1.25mg ile 2.50 mg arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadığı belirtilmiştir. Birçok randomize çalışmanın verilerinin toplandığı Goyal ve ark yaptığı derleme sonucunda intravitreal bevasizumab uygulanmış hastaların 6. Haftada santral makula kalınlığındaki (SMK) düşüşün ve en iyi düzeltilmiş görme keskinliğindeki (EİDGK) artışın kontrol lazer grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olduğu gösterilmiştir(58).

- B) Aflibercept: İnsan VEGFR-1 ve 2'nin insan IgG1 Fc parçası ile birleştirilmiş halinden oluşmakta olup VEGF-A bağlama gücü bevasizumaba göre 100 kat daha fazladır. Bunlara ek olarak ranibizumab ve bevasizumabtan farklı olarak VEGF-A'ya ek VEGF-B ve PlGF'yi de bağlamaktadır. DR ve DMÖ'de kullanımı açısından FDA onayı bulunmaktadır(60).

DMÖ tedavisinde kullanımıyla ilgili faz 3 çalışmaları VIVID ve VISTA çalışmalarıyla yapılmış olup; bu çalışmalara 20/40 ile 20/320 arasında görme keskinliklerine sahip tip1 ve 2 DM'a sahip DMÖ hastaları dahil edilmiştir. Hastalar aylık olarak 2mg aflibercept enjeksiyonu yapılan, 5 aylık yükleme dozunu takiben 8 haftalık aralıklarla 2mg aflibercept enjeksiyonu yapılan, lazer tedavisi uygulanan ve sham enjeksiyonu uygulanan hastalar olarak gruplandırılmıştır. Her iki aflibercept grubunda da lazer grubu ve sham enjeksiyonu grubuna göre anlamlı derece görme keskinliğinde daha fazla artış izlenmiştir. Aynı şekilde aflibercept uygulanan hastaların diğer tedavi gruplarına göre SMK anlamlı ölçüde daha fazla azalma tespit edilmiştir(60–62).

- C) Ranibizumab: VEGF-A'nın bilinen bütün formlarını inhibe eden monoklonal antikordur. Bevasizumabtan farklı olarak retina katlarını daha iyi penetre edebilmesi adına elde edilen rekombinant hümanize IgG antikorunun yalnızca

antijeni yani VEGF’i bağlayan antijen kolu (Fab) elde edilerek oluşturulmuştur. Bu nedenle bevasizumabtan 3 kat daha küçük bir moleküldür(63). DMÖ’de kullanım endikasyonu ile ilgili bilinen en önemli çalışmalar RESOLVE ve RESTORE adlı çalışmalardır. Bu çalışmalarda elde edilen verilere göre DMÖ sahip hastalarda ranibizumab SMK’da anlamlı düşüş sağlarken görme keskinliğinde ise anlamlı artış sağladığı görülmüştür(63,64).

Ranibizumabın Faz 3 çalışması olarak tasarlanan RIDE ve RISE çalışmalarında; EİDGK 20/40 ile 20/320 arasında bulunan ve SMK >275um olan DMÖ hastalarına aylık aralıklarla 0.3 mg ranibizumab, 0.5 mg ranibizumab ve sham enjeksiyonu uygulanmıştır. Sonuç olarak ranibizumab uygulanan her iki grupta da 24 ayın sonunda >15 harf kazanım olduğu görülmüştür. Aynı şekilde ranibizumab uygulanan hastaların sham enjeksiyonu uygulanan hastalara göre daha yüksek oranda harf kazanımı olduğu ve SMK’da da daha çok düşüş olduğu izlenmiştir(65).

Kortikosteroid ajanlar:

- A) Triamsinolon asetonid: DMÖ’ye ek olarak üveit, intraoküler cerrahiler sonrası ortaya çıkan KMÖ tedavisinde de kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda lazer fotokoagülasyon uygulanan ve cevap alınamayan DMÖ hastalarında görme keskinliğinde artış ve SMK’da azalma sağladığı gösterilmiştir. İntravitreal enjeksiyona ek olarak posterior subtenon, peribulber uygulama gibi farklı uygulama yollarıyla da kullanılabilir. Ayrıca göz içi basıncında artış ve katarakt gelişimi gibi yan etkileri bulunmaktadır(66).
- B) Dekstametazon implant: İntravitreal olarak uygulanan steroidlerin çözünüm hızlarının yüksek olması nedeniyle enjekte edilen moleküllerin vitreus içerisinde daha uzun süreli sağkalımı için yavaş salınımlı implantlar şeklinde uygulanmaktadır. Dekstametazon implantlar ise (6 aya kadar) uzun süreli intravitreal salınımları ve triamsinolon asetonide göre daha düşük lipofilite özellikleri nedeniyle intravitreal steroidlerin ortak komplikasyonları olan katarakt, göz içi basınç artışı gibi durumların diğer türevlerine göre daha az

görülmesiyle ön plana çıkmaktadır. DMÖ hastalarında yapılan faz 3 çalışmasında sham enjeksiyon grubuna göre daha yüksek oranda harf kazanım oranı ve SMK'da ise daha fazla azalma olduğu tespit edilmiştir(67).

C) Fluosinolon asetonid implant: Deksametazon ve triamsinolon gibi selektif glukokortikoid reseptör agonist etkisine ek olarak minimal mineralokortikoid aktivitesi bulunmaktadır. Anti-inflamatuvar etkisi endojen hidrokortizonların 20 katı, triamsinolon asetonidin 5 katı kadar yüksektir. Deksametazona benzer şekilde intravitreal implant şeklinde göze uygulanmaktadır. DMÖ hastalarında; sham tedavisi uygulanan hasta grubu ile karşılaştırıldığında fluosinolon uygulanan hastaların görme keskinliğinde daha fazla artış olduğu tespit edilmiştir. Yan etki profili diğer intravitreal steroid enjeksiyon ajanları ile benzerdir(68).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, SBÜ Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu Şehir Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun onayı alınarak, Helsinki Bildirgesinin standartları çerçevesinde gerçekleştirilmiştir (20.02.2024 tarihli E-48670771-514.99.237217819 nolu karar ile). Çalışma, prospektif gözlemsel bir çalışma olacak şekilde tasarlanmıştır.

Çalışma için 28 Şubat 2024 ile 28 Ağustos 2024 tarihleri arasında Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu Şehir Hastanesi Göz Hastalıkları Retina Departmanına başvuran, katarakt cerrahisiyle eş zamanlı intravitreal enjeksiyon tedavisi planlanmış dirençli diyabetik makula ödemi bulunan hastalar dahil edildi. Dahil edilen hastalar katarakt cerrahisi ile eş zamanlı olarak planlanan intravitreal enjeksiyonda kullanılacak ajanın türüne göre; aflibercept grubu ve deksametazon grubu olarak iki alt gruba ayrıldı. Belirlenen tarihler arasında katarakt ameliyatı planlanmış ve katarakt dışı herhangi bir intraoküler ek patolojisi bulunmayan hastalar ise kontrol grubunu oluşturdu. Buna göre aflibercept grubu 28, deksametazon grubu 28 ve kontrol grubu 24 hasta olacak şekilde gruplar oluşturuldu. Çalışmaya dahil edilen hastalardan yazılı aydınlatılmış onam formu alındı.

Dirençli diyabetik makula ödemi, peş peşe 1 ay ara ile anti-VEGF ve/veya steroid tedavisine rağmen devam etmekte olan makula ödemi olarak tanımlanmıştır.

Katılımcılardan ayrıntılı anamnez, tıbbi özgeçmiş bilgileri alındıktan sonra biyomikroskop yardımı ile ön segment ve dilate arka segment muayeneleri yapıldı. Diyabetik makula ödemi bulunan hastaların preoperatif makula OKT filmleri çekildi. Hastalar katarakt ameliyatı için hazırlandı. Operasyon esnasında açılan temporal yan kesiden ön kamara sıvısı örneği bir kanül yardımı ile 0.15 cc miktarında alındı ve örnekler alındıktan hemen sonra -80 derecede depolanmak üzere biyokimya laboratuvarına ulaştırıldı. Daha sonrasında fakoemülsifikasyon cerrahisi tamamlandı ve bitiminde aynı seansta, hastaların planlanmış olan intravitreal enjeksiyonu yapıldı. Örnek miktarı az olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Diyabetik makula ödemi bulunan hastaların makula OKT çekimleri postoperatif 1. gün ve 1. ayda tekrarlandı.

Örnekler, hastanemiz Biyokimya Anabilim Dalı'nda çalışmakta olan Dr. Eren Vurgun tarafından -80 derecede tüm katılımcıların numuneleri toplanılana kadar depolanmıştır. İnterlökin-1 alfa (IL-1 α), interlökin-1 β (IL-1 β), interlökin-2 (IL-2), interlökin-4 (IL-4), interlökin-6 (IL-6), interlökin-8 (IL-8), interlökin-10 (IL-10), interferon-gama (IFN- γ) ve tümör nekroz faktör alfa (TNF- α) parametreleri Q-Plex™ Human Cytokine Inflammation multipleks ELISA kiti (Quansys Biosciences, Logan, Utah, USA) ile kemilüminesans immunoassay yöntemi ile 25 μ L aköz hümör sıvısından çalışıldı ve Q-View programı (Quansys Biosciences) kullanılarak analiz edildi. Anjiyopoyetin-2 (Ang-2), fibroblast büyüme faktörü (FGF), hepatosit büyüme faktörü (HGF), platelet kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), doku matriks metalloproteinaz inhibitörü-1 (TIMP-1), doku matriks metalloproteinaz inhibitörü-2 (TIMP-2) ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) parametreleri Q-Plex™ Human Angiogenesis multipleks ELISA kiti (Quansys Biosciences, Logan, Utah, USA) ile kemilüminesans immunoassay yöntemi ile 25 μ L aköz hümör sıvısından çalışıldı ve Q-View programı (Quansys Biosciences) kullanılarak analiz edildi. Örnekler çalışma sonunda çalışılmış olup sonuçlarına göre hastaların tedavi ya da takip şekilleri değiştirilmemiştir. Bu

çalışmaya dahil edilen hastaların çalışma süresince tedavi şemalarında herhangi bir değişim yapılmamıştır.

Hastaların postoperatif 1. gün ve 1. ayındaki medyan OKT kesitlerinde foveal alanda izlenen en büyük horizontal çapı >150 mikron üzerindeki tüm kistler yazarlar tarafından önceden edinilmiş olan Image J programı (National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, USA) yardımı ile iki farklı oftalmolog tarafından manüel olarak işaretlenip bu programın bünyesinde bulunan araçlar yardımı ile her kistin gri değerleri her iki oftalmolog için ayrı ayrı not edilmiştir. Yazarlar arası değişkenlik istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır (p:0.315, p: 0.387, sırasıyla). Yazarlar arası değişkenlik, “Katsayı varyansı = Standart deviasyon/ortalama*100” formülü kullanılarak hesaplanmış olup bu değer birinci yazar için %11-13, ikinci yazar için %13-16’dır. 1.gün OKT’inde bu gri değerlerden kist içi reflektiviteyi temsil eden “Başlangıç Kist İçi Maksimum Gri Değer (BKİ MAKSİMUM GD)”, “Başlangıç Kist İçi Ortalama Gri Değer (BKİ ORTALAMA GD)” ölçüldü. Sonrasında bu değerlerin vitre içi seçilen alanın “Başlangıç Vitre İçi Maksimum Gri Değer”, “Başlangıç Vitre İçi Ortalama Gri Değer” ölçümleri ile oranlaması yapılmış ve “Başlangıç Oran Maksimum Gri Değer (BO MAKSİMUM GD)” ile “Başlangıç Oran Ortalama Gri Değer (BO ORTALAMA GD)” sonuçları elde edilmiştir. Bu değerler her kist için ayrı olarak hesaplanmış ve hepsinin ortalaması alınmıştır. Aynı işlemler postoperatif 1. Ay OKT kesitlerinde de yapılmış olup elde edilen kist içi reflektivite verileri; “Son Kist İçi Maksimum Gri Değer (SKİ MAKSİMUM GD)”, “Son Kist İçi Ortalama Gri Değer (SKİ ORTALAMA GD)”, “Başlangıç Vitre İçi Maksimum Gri Değer”, “Başlangıç Vitre İçi Ortalama Gri Değer”, “Son Ortalama Maksimum Gri Değer (SO MAKSİMUM GD)”, “Son Ortalama Ortalama Gri Değer (SO ORTALAMA GD)” şeklinde not edilmiştir. Başvuru anındaki makula OKT kesitlerinde; SMD varlığı/yokluğu, HRN varlığı/yokluğu ve yoğunluğu (0-10 arası 1, 10-20 arası 2, >20 üzeri 3) not edilmiştir. Bunlara ek olarak her vizitte EİDGK (logMAR olarak kaydedilmiştir) ve makula OKT’de ölçülen SMK değerleri not edildi. Elde edilen bu bulgulardan postoperatif 1. Gün ve 1. Aydaki bulgular arasındaki değişim ve tedavide kullanılan intravitreal ajan arasındaki ilişki incelenmiştir. Aynı şekilde postoperatif 1.gün ölçümleri ile ön kamara örneğinde çalışılan sitokinler arasındaki korelasyona bakıldı.

3.1 HASTA SEÇİMİ

3.1.1 Dahil Edilme Kriterleri

18 -99 yaş arası diyabetik retinopatiye sekonder gelişen makula ödemi nedeniyle takibe alınan, en az 3 doz intravitreal bevacizumab tedavisi uygulanmış dirençli makula ödemi nedeni ile deksametazon ya da aflibercept tedavisine geçiş yapılmış olan hastalardan OKT kesitlerinde kistoid makula ödemi bulguları bulunduğu tespit edilen ve bütün bunlara ek olarak operasyon endikasyonu koyulmuş kataraktı da mevcut olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

3.1.2 Dahil Edilmeme Kriterleri

Diyabetik makular ödem harici ek bir retinal hastalık öyküsü ya da bulgusu (Retinit skarı, Yaşa bağlı makula dejenerasyonu, retinal ven tıkanıklığı vb) bulunan, öncesinde herhangi bir nedenle vitrektomi operasyonu geçirmiş olan, son 3 ay içerisinde intravitreal steroid implant ya da son 2 ay içerisinde intravitreal anti-VEGF tedavisi uygulanmış hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Aynı şekilde kistoid ödem bulguları içermeyen diffüz makula ödemine sahip hastalar ve fundus muayenesi ya da fundus floresein anjiyografi ile proliferatif tipte DRP bulunan hastalar çalışmaya alınmamıştır. Sonrasında çalışma için hazırlanan ancak düşük kaliteli preoperatif ya da postoperatif OKT filmine sahip olan ya da alınan örnek miktarı 0.15 cc'den az olan hastalar çalışmadan çıkartılmıştır.

3.2 İSTATİSTİK VE İNCELEME

İstatiksel analizler IBM SPSS versiyon 21.0 yazılımı kullanılarak yapılmıştır. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu histogram, olasılık grafikleri ve Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak incelendi. Tanımlayıcı analizler normal dağılım gösteren parametreler için ortalama \pm standart sapma şeklinde verildi. Normal dağılıma uymayan değişkenler frekans tabloları kullanılarak yazıldı. Normal dağılım gösteren değişkenler için gruplar arası farklar normal dağılım şartlarının sağlandığı koşullarda Student-t testi; normalite sağlanmadığı durumda Mann-Whitney U testi kullanıldı. Aflibercept ve

deksametazon grubunun fako cerrahisi öncesi ve sonrası kist içi hiperreflektivite, SMK kazanımı ve EİDGK kazanımı gibi değişkenler üzerine yapılan enjeksiyon türünün etkisi tekrarlı ölçümler varyans analizi kullanılarak incelendi. Sferisite varsayımının sağlanmadığı durumlarda Greenhouse-Geisser düzeltmesi kullanıldı. Korelasyon analizlerinde ise dağılım uygunluğuna göre Pearson Korelasyon analizi veya Spearman testi ile kullanıldı. Univariate analizlerde kuvvetli ilişki saptanan değerler multipl lineer regresyon analizi modeli kullanılarak prediktörler tespit edildi. İstatistiksel anlamlılık tüm test sonuçları için $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

4.1. Demografik Veriler

28 Şubat 2024 ile 28 Ağustos 2024 tarihleri arasında Prof Dr Cemil Taşçıoğlu Şehir Hastanesi Göz Hastalıkları Retina Departmanına başvuran, katarakt cerrahisine ek olarak persistan diyabetik makula ödemi nedeni ile intravitreal enjeksiyon tedavisi önerilmiş olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışmamıza belirtilen tarihler arasında dahil edilme şartlarını sağlayan 67 hastanın 80 gözü dahil edildi. Çalışma grubu kendi içinde diyabetik makula ödemi bulunan ve tedavide intravitreal ajan olarak aflibercept kullanılan hastalar; diyabetik makula ödemi bulunan ve tedavide intravitreal ajan olarak deksametazon implant kullanılan hastalar olacak şekilde ikiye ayrıldı. Katarakt endikasyonu konulup cerrahiye alınan ve herhangi bir oküler hastalığı bulunmayan hastalardan ise kontrol grubunu oluşturdu. Gruplar; 28 göz deksametazon implant grubu, 28 göz aflibercept grubu ve 24 göz kontrol grubu olacak şekilde oluşturuldu. DMÖ grubu ile kontrol grubu arasında hastaların dağılımında yaş ve cinsiyet verileri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi. Buna göre yaş ortalaması DMÖ grubunda 63.35 ± 7.37 , kontrol grubunda ise 64.87 ± 4.29 idi ($p:0.370$). Gruplara göre cinsiyet dağılımının ise DMÖ grubu için E/K oranı 29/27, kontrol grubu için 11/13 olduğu görüldü ($p:0.737$).

Tablo 1 Demografik verilerin DMÖ grubu ve kontrol grubu özelinde karşılaştırılması

	DMÖ grubu (n=56)	Kontrol grubu (n=24)	P değeri
Yaş (Yıl)	63.35±7.37	64.87±4.29	0.370
Cinsiyet (E/K)	29/27	11/13	0.737

4.2. Diyabetik Maküler Ödem Grubu İle Kontrol Grubu Hastalarının Ön Kamara Sitokinlerinin Karşılaştırılması

DMÖ hastaları ve kontrol grubu hastalarında katarakt ameliyatı esnasında alınan ön kamara örneklerindeki IL1a, 1b, 2, 4, 6, 8, 10, IFNg, TNFa, Ang-2, FGF, HGF, PDGF, TNFa, VEGF, TIMP-1 ve TIMP-2 miktarları karşılaştırıldı. Ölçüm değerlerinin tümü tablo-2’de özetlenmiştir. Bu değerler arasından IL-6, 8, IFNg, Ang-2, HGF, PDGF ve VEGF ölçümleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir. Bu değerlerden IL-6’nın ortalaması DMÖ grubunda 19.69±20.00 pg/mL, kontrol grubunda 7.40±12.60 pg/mL olarak ölçüldü (p: 0.001). IL-8 ölçümlerinin ortalaması DMÖ grubunda 24.65±13.69 pg/mL, kontrol grubunda 9.94±10.03 pg/mL olarak tespit edildi (p<0.001). Ortalama IFNg değerleri DMÖ grubunda 10.60±1.84 pg/mL, kontrol grubunda 9.27±1.73 pg/mL idi (p: 0.003). Ang-2’nin, DMÖ grubundaki ortalaması 24.60±6.30 pg/mL iken kontrol grubunda 18.99±4.48 pg/mL’ydi (p<0.001). HGF ve PDGF ölçümleri DMÖ grubu için sırasıyla 534.58±321.15 pg/mL, 12.78±0.49 pg/mL; kontrol grubu için 247.26±128.96 pg/mL, 13.66±1.58 pg/mL olacak şekilde bulundu (<0.001). Son olarak VEGF değerleri DMÖ grubunda 71.11±77.67 pg/mL, kontrol grubunda 24.37±8.17 pg/mL olarak ölçüldü (<0.001).

Tablo 2 Ön kamara sitokin değerlerinin DMÖ grubu ve kontrol grubu özelinde karşılaştırılması

	Diyabetik makula ödemi grubu (n=56)	Kontrol grubu (n=24)	P değeri
hIL-1a (pg/mL)	3.81±3.64	3,768±3.81	0.964
hIL-1b (pg/mL)	14.98±2.55	14.22±1.26	0.080
hIL-2 (pg/mL)	7.77±1.42	7.32±0.87	0.091
hIL-4 (pg/mL)	2.51±0.15	2.55±0.42	0.605
hIL-6 (pg/mL)	19.69±20.00	7.40±12.60	0.001
hIL-8 (pg/mL)	24.65±13.69	9.94±10.03	<0.001
hIL-10 (pg/mL)	10.47±1.62	10.01±1.92	0.278
hIFNg (pg/mL)	10.60±1.84	9.27±1.73	0.003
hTNFa (pg/mL)	13.10±0.16	13.17±0.76	0.556
hAng-2 (pg/mL)	24.60±6.30	18.99±4.48	<0.001
hFGF (pg/mL)	14.73±0.51	14.72±1.19	0.954
hHGF (pg/mL)	534.58±321.15	247.26±128.96	<0.001
hPDGF (pg/mL)	12.78±0,49	13.66±1.58	<0.001
hVEGF (pg/mL)	71.11±77.67	24.37±8.17	<0.001
hTIMP-1 (ng/mL)	7.45±3.07	7.51±2.44	0.930
hTIMP-2 (ng/mL)	21.71±6.95	18.52±7.40	0.068

4.3. Kist İçi Reflektivite Ölçümleri İle Ön Kamara Sitokinlerinin İlişkisi

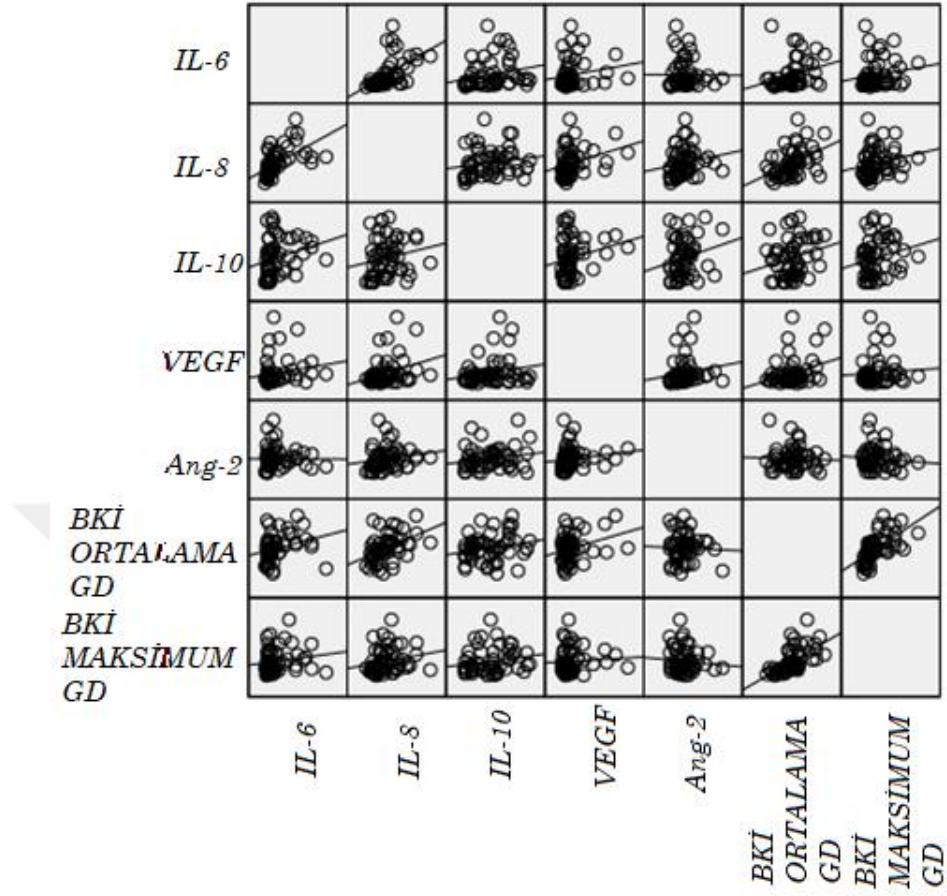
Diyabetik makula ödemi grubunun postoperatif 1.gün OKT'lerinde yapılan kist içi reflektivite ölçümleri sonucunda BKİ MAKSİMUM GD 150.27±46.33, BKİ ORTALAMA GD 70.53±26.28, başlangıç vitre içi maksimum gri değer 112.71±27.30, başlangıç vitre içi ortalama gri değer 37.03±15.01 olarak ölçülmüştür. Bu değerlerin birbirine oranlaması ile elde edilen BO MAKSİMUM GD 1.39±0.53, BO ORTALAMA GD 2.27±1.43 olarak hesaplanmıştır.

Bu yapılan ölçümlerin tamamının hastaların ön kamara örneklerinde ölçülen sitokinler ile arasındaki korelasyonuna bakıldı. BKİ ORTALAMA GD; IL-1b, IL-6 ve IL-8 ile istatistiksel olarak korele bulunmuştur (p: 0.039, R: 0.277; p: 0.003, R: 0.395; p<0.001, R:0.506; sırasıyla). Yine aynı şekilde hiperreflektiviteyle lineer ilişkisi olan BO MAKSİMUM GD ile IL-8 arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edildi (p:

0.016, R: 0.322). BO ORTALAMA GD değeri IL-8 ve IL-10 ile istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde koreleydi (p: 0.005, R: 0.370; p: 0.049, R: 0.265; sırasıyla). Bu değerler dışındaki ölçülen ön kamara sitokin değerleri (IL-1b, 2, 4, IFN γ , TNF α , FGF, HGF, PDGF, TIMP-1, TIMP-2) ile kist içi reflektivite ölçümleri arasında anlamlı bir ilişkiye rastlanmadı (Tablo 3)(Diyagram 1).

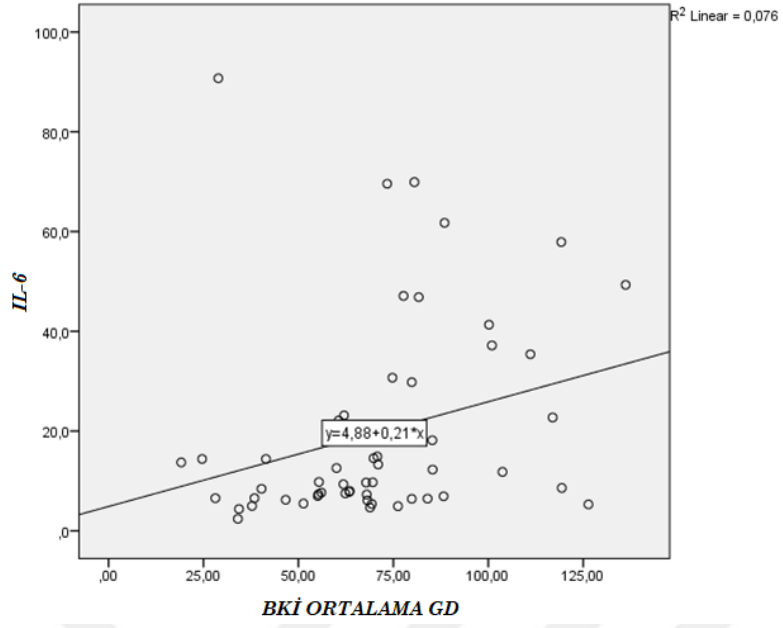
Tablo 3 DMÖ grubundaki hastaların ön kamara sitokin değerleri ile kist içi reflektivite ölçüm verilerinin karşılaştırılması

	IL-1B	IL-6	IL-8	IL-10	VEGF	Ang-2
BKİ MAKSİMUM GD	P: 0.347 R: 0.128	P: 0.136 R: 0.235	P: 0.081 R: 0.236	P: 0.814 R: 0.032	P: 0.301 R: 0.141	P: 0.517 R: 0.088
BKİ ORTALAMA GD	P: 0.039 R: 0.277	P:0.003 R:0.395	P<0.001 R: 0.506	P: 0.065 R: 0.249	P:0.072 R:0.242	P: 0.453 R: 0.102
BO MAKSİMUM GD	P: 0.231 R: 0.163	P:0.079 R:0.236	P:0.016 R:0.322	P: 0.078 R: 0.238	P: 0.438 R: 0.106	P: 0.914 R:-0.015
BO ORTALAMA GD	P: 0.230 R: 0.160	P: 0.090 R:0.228	P:0.005 R:0.370	P:0.049 R:0.265	P: 0.244 R: 0.158	P: 0,497 R: -0.093

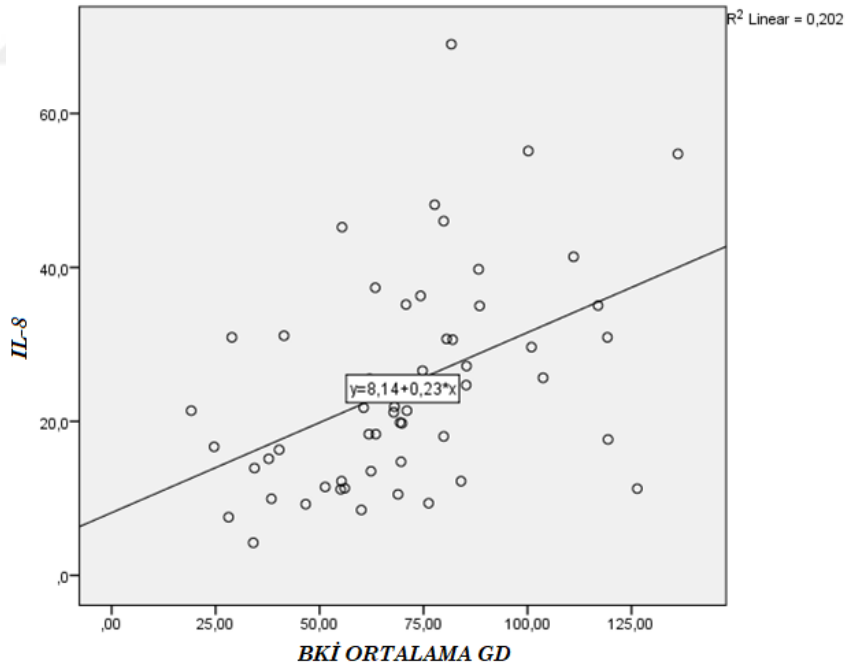


Diyagram 10 Tablo 3'te özetlenen sitokinler ve kist içi gri değerlerin korelasyonun matris dağılım diyagramı

Matriks dağılım diyagramlarında yüksek korelasyon gösteren BKİ ORTALAMA GD ile IL-6 ve IL-8'in dağılım diyagramlarının geniş hali aşağıda "Diyagram 2" ve "Diyagram 3" te gösterilmiştir.



Diyagram 11 BKİ ORTALAMA GD ile IL-6 arasındaki korelasyonun saçılım diyagramı



Diyagram 12 BKİ ORTALAMA GD ile IL-6 arasındaki korelasyonun saçılım diyagramı

BKİ ORTALAMA GD ile korelasyonu bulunduğu tespit edilen sitokinlerin aralarında reflektiviteyle en kuvvetli ilişkiyi gösteren sitokini tespit etmek amacıyla multipl regresyon analizi (Backwards yöntemi) yapıldı ve en yüksek ilişkili sitokinin IL-8 olduğu tespit edildi. Bu korelasyona göre IL-8'in "B coefficient" değeri 0.56 olduğu tespit edildi (p=0.005).

4.4. Optik Kohorens Tomografi Biyobelirteçlerinin, Kist İçi Reflektivite Ölçümleri Ve Ön Kamara Sitokinleri İle Olan İlişkisi

Postoperatif 1. günde DMÖ hasta grubunun OKT kesitlerinde tespit edilen OKT biyobelirteçlerinin kist içi reflektivite ölçümleri ile olan korelasyonu incelendi. BKİ MAKSİMUM GD'in HRN yoğunluğu, sert eksüda varlığı ile istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gösterdiği tespit edildi (p<0.001, R: 0.599; p: 0.004, R: 0.377; sırasıyla). Yine BKİ ORTALAMA GD ölçümleri ile HRN yoğunluğu, sert eksüda ve SMD varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon olduğu görüldü (p<0.001, R: 0.660; p:0.003, R: 0.393; p<0.001, R:0. 504; sırasıyla). Kist içi ölçümler ile vitre içi ölçümlerin birbirine oranlanmasıyla elde edilen bir değer olan BO MAKSİMUM GD de HRN yoğunluğu, sert eksüda ve SMD varlığı ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gösteriyordu (p<0.001, R: 0.731; p: 0.004, R: 0.378; P<0.001, R: 0. 486; sırasıyla). Son olarak yine oranlama sonucu elde edilen bir başka değer olan BO ORTALAMA GD ile HRN yoğunluğu, sert eksüda ve SMD varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlemlendi (p<0.001, R: 0.684; p<0.001, R: 0.449; p: 0.005, R: 0.372; sırasıyla). (Tablo 4)

Tablo 4 OKT biyobelirteçleri ile kist içi reflektivite ölçümleri arasındaki korelasyon değerleri

	Sert eksüda varlığı	SMD varlığı	HRN yoğunluğu
BKİ MAKSİMUM GD	P: 0.004 R: 0.377	P: 0.094 R: 0.226	P< 0.001 R: 0.599
BKİ ORTALAMA GD	P< 0.001 R: 0.504	P: 0.003 R: 0.393	P< 0.001 R: 0.660
BO MAKSİMUM GD	P< 0.001 R: 0,486	P: 0.004 R: 0.378	P< 0.001 R: 0.731
BO ORTALAMA GD	P< 0.001 R: 0.449	P: 0.005 R: 0.372	P< 0.001 R: 0.684

Bu değerler içerisinde BKİ ORTALAMA GD ile en yüksek korelasyonu gösteren OKT biyobelirtecini bulmak amacıyla multipl regresyon analizi (Backwards yöntemi ile) yapıldı ve en yüksek ilişkili biyobelirtecin HRN yoğunluğu olduğu görüldü. HRN yoğunluğu ile BKİ ORTALAMA GD arasındaki korelasyon “B coefficient” değeri 14.10 olarak hesaplandı ($p<0.001$).

Postoperatif 1. günde tespit edilen OKT biyobelirteçleri ile ön kamara sıvısında tespit edilen sitokinler arasındaki korelasyon incelendi. Bu analize göre sert eksüda varlığının IL-4 ile istatistiksel olarak korele olduğu görüldü ($p: 0.016$, $R: 0.319$). Benzer şekilde SMD varlığının ise IL-6, 8, 10 ve VEGF varlığı ve miktarıyla pozitif yönde korele olduğu ve bu korelasyonun istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi ($p: 0.013$, $R: 0.329$; $p: 0.005$, $R: 0.369$; $p: 0.030$, $R: 0.290$; $p: 0.004$, $R: 0.375$; sırasıyla). HRN yoğunluğu ile IL-8 arasında istatistiksel anlamda anlamlı ve pozitif yönlü bir korelasyon saptandı ($p: 0.031$, $R: 0.288$). Bu sitokinler dışında değerlendirilen diğer sitokinler (IL-1a, 1b, 2, 10, IFN γ , TNF α , FGF, Ang-2, PDGF, TIMP-1, TIMP-2) ile OKT biyobelirteçleri arasında istatistiksel olarak anlamlı olan başka bir korelasyon tespit edilmedi. (Tablo 5)

Tablo 5 OKT biyobelirteçleri ile ön kamara sitokinleri arasındaki korelasyon analizi sonuçları

	IL-4	IL-6	IL-8	HGF	VEGF
Sert eksüda varlığı	P: 0.016 R: 0.319	P: 0.472 R: 0.098	P: 0.723 R: 0.098	P: 0.678 R: -0.058	P: 0.236 R: -0.061
SMD varlığı	P: 0.291 R: -0.144	P: 0.013 R: 0.329	P: 0.005 R: 0.369	P:0.030 R:0.290	P: 0.004 R: 0.375
HRN yoğunluğu	P: 0.141 R: 0.199	P: 0.235 R: 0.161	P: 0.031 R: 0.288	P: 0.522 R: 0.087	P: 0.558 R: -0.080

4.5. Kist İçi Reflektivite, Santral Makula Kalınlığı Ve En İyi Düzeltilmiş Görme Keskinliğinin Postoperatif 1. Aydaki Değişimi

Çalışma grubundaki hastalar, katarakt cerrahisi ile aynı anda yapılan intravitreal enjeksiyon çeşidine göre deksametazon grubu ve aflibercept grubu olarak ikiye alt gruba ayrıldı. Alt grupların başlangıç demografik verileri tablo 6’da özetlenmiştir. Gruplar yaş, cinsiyet verileri, HbA1c değerleri, OKT biyobelirteçleri varlığı açısından birbirleri ile kıyaslanabilir durumdadırlar (p: 0.204, p: 0.294, p: 0.221, p: 0.260, p: 0.283, p: 0.326; sırasıyla).

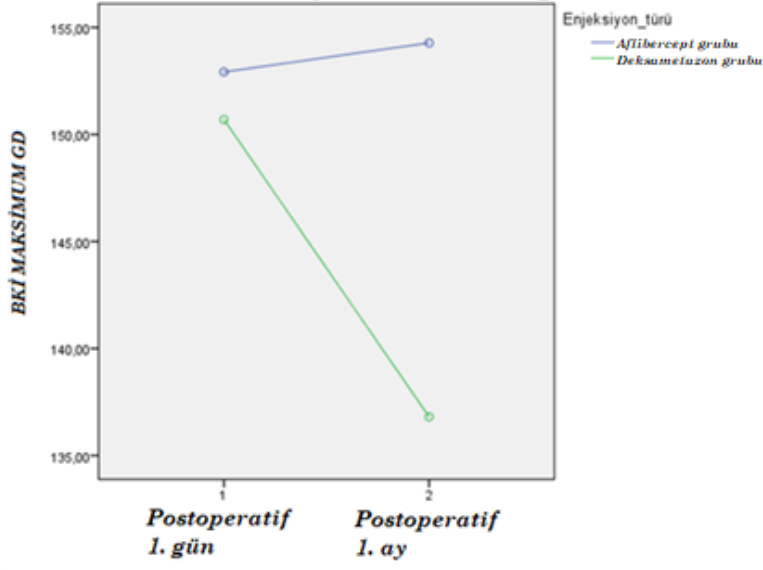
Tablo 6 Demografik verilerin ve OKT biyobelirteçlerinin gruplar arası dağılımı

	Aflibercept grubu (n=28)	Deksametazon implantı grubu (n=28)	P değeri
Yaş (Yıl)	62.03±7.54	64.68±7.83	0.204
Cinsiyet (E/K)	13/15	16/12	0.294
HbA1c (%)	7.60±0.66	7.85±0.83	0.221
Sert eksüda varlığı	0.60±0.50	0.75±0.44	0.260
SMD varlığı	0.10±0.31	0.21±0.41	0.283
HRN yoğunluğu	1.82±1.16	2.10±0.99	0.326

Aflibercept ve deksametazon grupları arasında BKİ MAKSİMUM GD ölçümleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir. (p:0.055) BKİ MAKSİMUM GD ölçümleri postoperatif 1. ay OKT kesitlerinde hesaplanan ve bu ölçümün eşdeğeri olan SKİ MAKSİMUM GD ile karşılaştırılmış ve anlamlı bir değişim olup olmadığı not edilmiştir. BKİ MAKSİMUM GD'in her ne kadar ameliyat ile birlikte intravitreal deksametazon uygulanan grupta azaldığı, aflibercept uygulanan grupta ise arttığı tespit edilmiş olsa da iki grup arasında ve grupların kendi içerisindeki değişimleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. (p:0.239, p:0.333) Kist içi reflektivite değerlerinin fakoemülsifikasyon cerrahisine eşlik eden enjeksiyon ile değişimleri incelendiğinde BKİ MAKSİMUM GD'nin zamanla aflibercept grubunda 152.92±51.18'den 154.28±45.90'a geldiği, deksametazon grubunda ise 150.69±44.81'den 136.81±44.47'ye geldiği görülmüştür. (Tablo 7) Bu değerlerin enjeksiyon grupları özelindeki değişimi "Diyagram 4"te özetlenmiştir.

Tablo 7 BKİ MAKSİMUM GD ve SKİ MAKSİMUM GD ölçümlerinin gruplar arası dağılımı ve postoperatif 1. ayda değişimleri

	BKİ MAKSİMUM GD	SKİ MAKSİMUM GD	Değişim P değeri	Gruplar Arası Değişim Farkı (P değeri)
Aflibercept Grubu	152.92±51.19	154.28±45.90	0.333	0.239
Deksametazon Grubu	150.69±44.81	136.81±44.47		
P değeri	0.939	0.174		

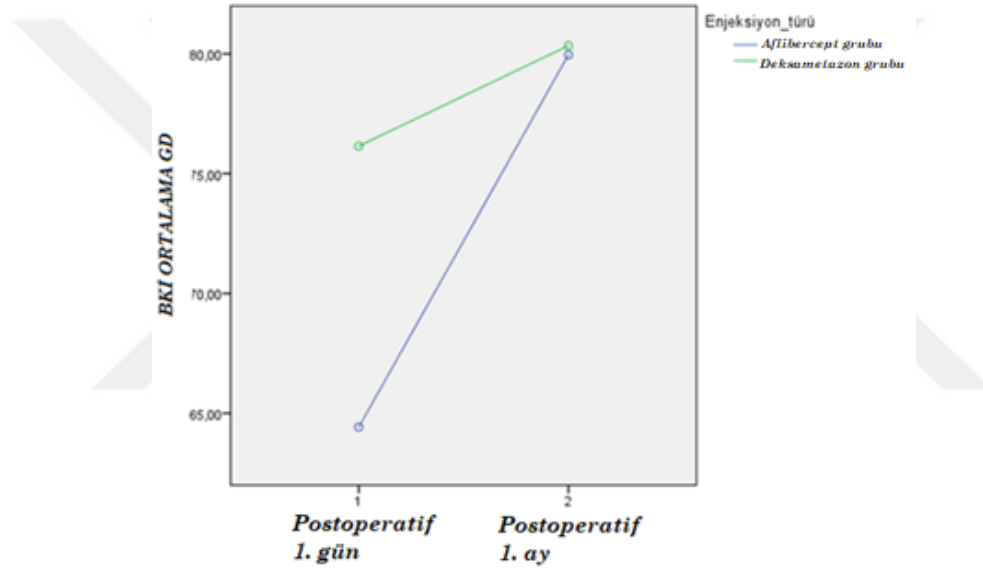


Diyagram 13 BKİ MAKSİMUM GD'in enjeksiyon grupları özelinde postoperatif 1 aylık değişimi

Aflibercept ve deksametazon grupları arasında BKİ ORTALAMA GD ölçümleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir. (p: 0.144) BKİ ORTALAMA GD ölçümleri postoperatif 1. ay OKT kesitlerinde hesaplanan ve bu ölçümün eşdeğeri olan SKİ ORTALAMA GD ile karşılaştırılmış ve anlamlı bir değişim olup olmadığı not edilmiştir. BKİ ORTALAMA GD'in ameliyat ile birlikte intravitreal deksametazon uygulanan grupta daha az arttığı tespit edilmiş olsa da iki grup arasındaki değişim istatistiksel olarak anlamlı olarak bulunmamıştır. (p: 0.013) Ancak grupların kendi içerisindeki değişimleri istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir. (p:0.145) Kist içi reflektivite değerlerinin fakoemülsifikasyon cerrahisine eşlik eden enjeksiyon ile değişimleri incelendiğinde BKİ ORTALAMA GD'nin zamanla aflibercept grubunda 64.42 ± 24.06 'den 79.96 ± 24.44 'e geldiği, deksametazon grubunda ise 76.15 ± 29.08 'den 80.34 ± 27.50 'ye geldiği görülmüştür. (Tablo 8) Bu değerlerin enjeksiyon grupları özelindeki değişimi "Diyagram 5"te özetlenmiştir.

Tablo 8 BKİ ORTALAMA GD ve SKİ ORTALAMA GD ölçümlerinin gruplar arası dağılımı ve postoperatif 1. ayda değişimleri

	BKİ ORTALAMA GD	SKİ ORTALAMA GD	Değişim P değeri	Gruplar Arası Değişim Farkı (P değeri)
Aflibercept Grubu	64.42±24.06	79.96±24.44	0.013	0.145
Deksametazon Grubu	76.15±29.08	80.34±27.50		
P değeri	0.144	0.959		



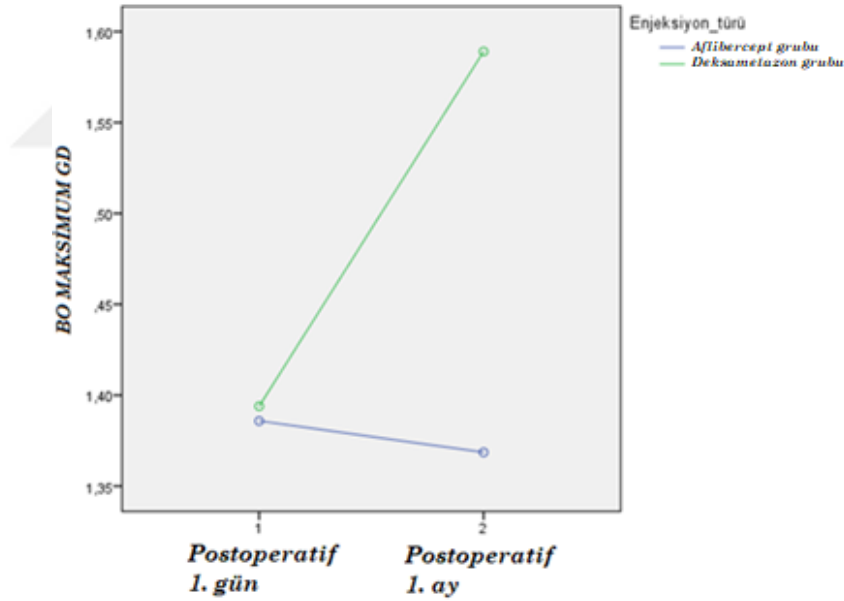
Diyagram 14 BKİ ORTALAMA GD'in enjeksiyon grupları özelinde postoperatif 1 aylık değişimi

Kist içi refleksivite ölçümlerinin vitre içi kesitiyle oranlanması sonucu elde edilen BO MAKSİMUM GD postoperatif OKT kesitlerinde hesaplanan ve bu ölçümün eşdeğeri olan SO MAKSİMUM GD ile karşılaştırılmış ve anlamlı bir değişim olup olmadığına bakılmıştır. Aflibercept ve deksametazon grupları arasında BO MAKSİMUM GD ölçümleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir. (p: 0.996) BO MAKSİMUM GD'in ameliyat ile birlikte intravitreal aflibercept uygulanan grupta azaldığı ve deksametazon uygulanan grupta ise arttığı tespit edilmiş olsa da iki grup arasında ve grupların kendi içerisindeki değişimleri istatistiksel olarak anlamlı

bulunmamıştır. (p: 0.248, p: 0.332) Kist içi reflektivite değerlerinin fakoemülsifikasyon cerrahisine eşlik eden enjeksiyon ile değişimleri incelendiğinde BO MAKSİMUM GD'nin zamanla aflibercept grubunda 1.39 ± 0.52 'den 1.37 ± 0.55 'e geldiği, deksametazon grubunda ise 1.39 ± 0.53 'ten 1.59 ± 0.79 'a geldiği görülmüştür. (Tablo 9) Bu değerlerin enjeksiyon grupları özelindeki değişimi “Diyagram 6”da özetlenmiştir.

Tablo 9 BO MAKSİMUM GD ve SO MAKSİMUM GD ölçümlerinin gruplar arası dağılımı ve postoperatif 1. ayda değişimleri

	BO MAKSİMUM GD	SO MAKSİMUM GD	Değişim P değeri	Gruplar Arası Değişim Farkı (P değeri)
Aflibercept Grubu	1.39 ± 0.52	1.37 ± 0.55	0.332	0.248
Deksametazon Grubu	1.39 ± 0.55	1.59 ± 0.79		
P değeri	0.996	0.242		



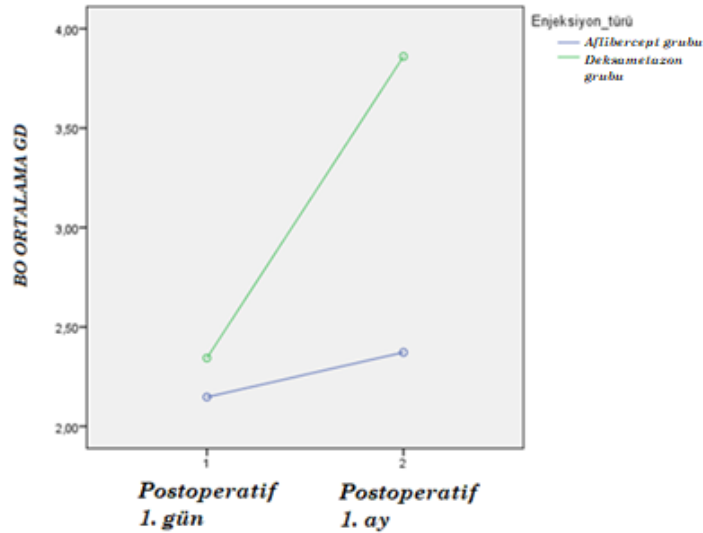
Diyagram 15 BO MAKSİMUM GD'in enjeksiyon grupları özelinde postoperatif 1 aylık değişimi

Kist içi reflektivite ölçümlerinin vitre içi kesitiyle oranlanması sonucu elde edilen bir başka değer olan BO ORTALAMA GD postoperatif OKT kesitlerinde hesaplanan ve bu ölçümün eşdeğeri olan SO ORTALAMA GD ile karşılaştırılmış ve anlamlı bir değişim olup olmadığına bakılmıştır. Aflibercept ve deksametazon grupları arasında BO

ORTALAMA GD ölçümleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir (p: 0.707). BO ORTALAMA GD'in ameliyat ile birlikte intravitreal aflibercept uygulanan grupta daha az olmak üzere her iki grupta da arttığı görülmüştür. Hem grupların kendi içerisindeki değişimlerinin hem de iki grup arasındaki değişim farkının istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir (p: 0.003, p: 0.025). Kist içi reflektivite değerlerinin fakoemülsifikasyon cerrahisine eşlik eden enjeksiyon ile değişimleri incelendiğinde BO ORTALAMA GD'nin zamanla aflibercept grubunda 2.15 ± 1.21 'den 2.37 ± 1.30 'a geldiği, deksametazon grubunda ise 2.34 ± 1.56 'ten 3.86 ± 2.34 'e geldiği görülmüştür. (Tablo 10) Bu değerlerin enjeksiyon grupları özelindeki değişimi “Diyagram 7”de özetlenmiştir.

Tablo 10 BO ORTALAMA GD ve SO ORTALAMA GD ölçümlerinin gruplar arası dağılımı ve postoperatif 1 ayda değişimleri

	BO ORTALAMA GD	SO ORTALAMA GD	Değişim P değeri	Gruplar Arası Değişim Farkı (P değeri)
Aflibercept Grubu	2.15 ± 1.21	2.37 ± 1.30	0.003	0.025
Deksametazon Grubu	2.34 ± 1.56	3.86 ± 2.34		
P değeri	0.707	0.006		

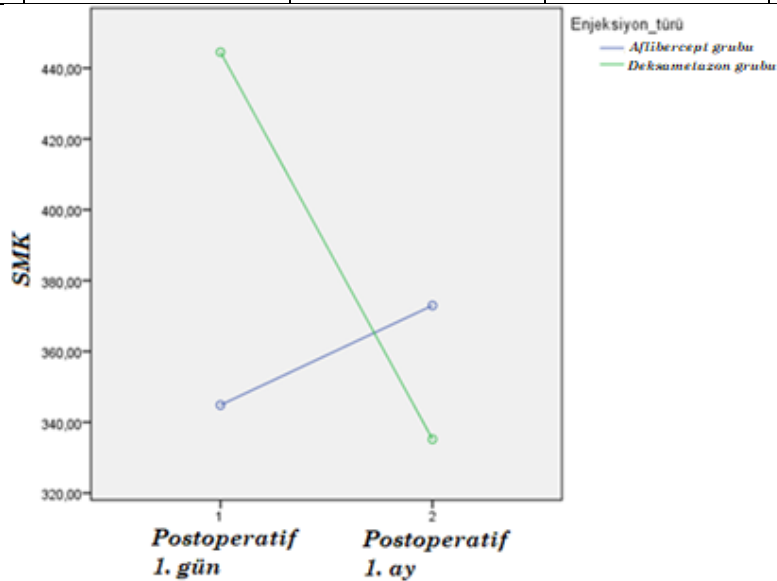


Diyagram 16 BO ORTALAMA GD'in enjeksiyon grupları özelinde postoperatif 1 aylık değişimi

Aflibercept ve deksametazon grupları arasında postoperatif 1. gün yapılan SMK ölçümleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmiştir. (p: 0.016) Postoperatif 1. Gün yapılan SMK ölçümleri postoperatif 1. ay yapılan SMK ölçümleri ile karşılaştırılmış ve anlamlı bir değişim olup olmadığı not edilmiştir. Postoperatif 1. gün SMK değerlerinin ameliyat ile birlikte intravitreal deksametazon uygulanan grupta azaldığı, aflibercept uygulanan grupta ise arttığı tespit edilmiş; iki grup arasında ve grupların kendi içerisindeki değişimleri istatistiksel olarak anlamlı olarak bulunmuştur. (p<0.001, p:0.008) SMK değerlerinin fakoemülsifikasyon cerrahisine eşlik eden enjeksiyon ile değişimleri incelendiğinde SMK'nın zamanla aflibercept grubunda $344.85 \pm 100.72 \mu\text{m}$ 'den $372.96 \pm 116.52 \mu\text{m}$ 'ye geldiği, deksametazon grubunda ise $444.50 \pm 117.20 \mu\text{m}$ 'den $335.21 \pm 75.41 \mu\text{m}$ 'ye geldiği görülmüştür. (Tablo 11) Bu değerlerin enjeksiyon grupları özelindeki değişimi "Diyagram 8"de özetlenmiştir.

Tablo 11 SMK ölçümlerinin gruplar arası dağılımı ve postoperatif 1 ayda değişimleri

	Postoperatif 1. Gün SMK (μm)	Postoperatif 1. Ay SMK (μm)	Değişim P değeri	Gruplar Arası Değişim Farkı (P değeri)
Aflibercept Grubu	344.85±100.72	372.96±116.52	0.008	<0.001
Deksametazon Grubu	444.50±117.20	335.21±75.41		
P değeri	0.016	0.158		

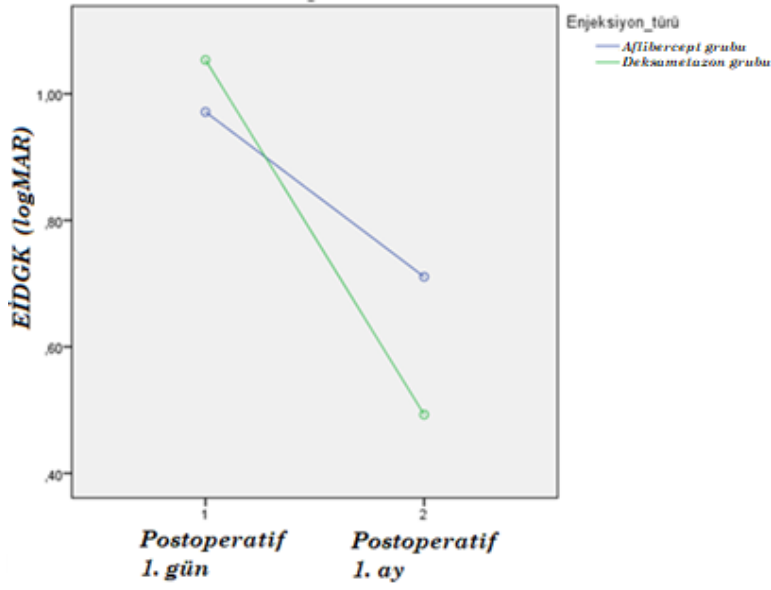


Diyagram 17 SMK'nın enjeksiyon gruplarına göre postoperatif 1 aylık değişimi

Başlangıç anında muayenede not edilen EİDGK (logMAR) postoperatif değişimi değerlendirilmiştir. Aflibercept ve deksametazon grupları arasında başlangıç EİDGK değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir. (p: 0.596) Başlangıç EİDGK değerleri ile postoperatif 1. ay EİDGK değerleri karşılaştırılmış ve anlamlı bir değişim olup olmadığı not edilmiştir. Başlangıç EİDGK logMAR cinsinden değerlerinin ameliyat ile birlikte intravitreal deksametazon uygulanan grupta daha fazla olmak üzere her iki grupta da azaldığı tespit edilmiş; iki grup arasında ve grupların kendi içerisindeki değişimleri istatistiksel olarak anlamlı olarak bulunmuştur. (p: 0.022, p: 0.001, sırasıyla) EİDGK değerlerinin fakoemülsifikasyon cerrahisine eşlik eden enjeksiyon ile değişimleri incelendiğinde EİDGK'nin zamanla aflibercept grubunda 0.97 ± 0.56 'dan 0.71 ± 0.56 'ya geldiği, deksametazon grubunda ise 1.05 ± 0.59 'dan 0.49 ± 0.44 'e geldiği görülmüştür. (Tablo 12) Bu değerlerin enjeksiyon grupları özelindeki değişimi “Diyagram 9”da özetlenmiştir.

Tablo 12 EİDGK değerlerinin gruplar arası dağılımı ve postoperatif 1. aydaki değişimi

	Başlangıç EİDGK (logMAR)	Postoperatif 1. Ay EİDGK (logMAR)	Değişim P değeri	Gruplar Arası Değişim Farkı (P değeri)
Aflibercept Grubu	0.97±0.56	0.71±0.56	<0.001	0.022
Deksametazon Grubu	1.05±0.56	0.49±0.44		
P değeri	0.596	0.114		



Diyagram 18 EİDGK değerlerinin enjeksiyon gruplarına göre postoperatif 1. aydaki değişimi

4.6. En İyi Düzeltilmiş Görme Keskinliği VE Santral Makula Kalınlığı Değişimleriyle İlişkili Parametreler

Katarakt ameliyatı öncesi/sonrası not edilen EİDGK ve SMK değerlerinin değişimleri üzerine etkili ön kamara sitokinleri, OKT bulgularını bulmak amacıyla korelasyon analizi yapıldı. Sonuç olarak EİDGK kazanımı ile IL-10 ve başlangıç EİDGK seviyesinin pozitif yönde korelasyon gösterdiği tespit edildi (p: 0.002, R: 0.396; p<0.001 R: -0.597; sırasıyla). SMK kazanımının ise BKİ ORTALAMA GD, IL-6 ve başlangıç SMK ile ters yönde korele olduğu görülmüştür (p: 0.002, R: -0.415; p: 0.006, R:-0.366; p<0.001, R:-0.587; sırasıyla). (Tablo 13)

Tablo 13 EİDGK ve SMK kazanımı üzerine etkili parametreler

	IL-6	IL-10	Başlangıç EİDGK	Başlangıç SMK	BKİ ORTALAMA GD
EİDGK kazanımı (logMAR)	P: 0.274 R: 0.149	P: 0.002 R: 0.396	P:<0.001 R: -0.597	P: 0.120 R: -0.210	P: 0.493 R: 0.094
SMK kazanımı	P:0.006 R:-0.366	P: 0.249 R: -0.158	P: 0.394 R: -0.117	P<0.001 R: -0.587	P: 0.002 R: -0.415

5.TARTIŞMA

Bu çalışma, kist içi hiperreflektivite ile intraoküler inflamatuvar sitokin seviyelerin korelasyonunu gösteren literatürde yapılmış ilk çalışmadır. Bu çalışmanın birincil sonuçlarına göre; kist içi reflektivitenin artışı ön kamaradaki IL-6 ve IL-8 seviyesindeki artış ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki içerisinde. Çalışmanın ikincil sonuçları olarak katarakt ameliyatı, intraoküler artmış inflamatuvar yanıt ile ilişkilendirilmektedir, sonrası kist içi reflektivitenin ve SMK'nın genel olarak arttığı ancak bu artışın anti-inflamatuvar etkisi ön plana çıkan intravitreal deksametazon implantı uygulanan hastalarda daha az olduğu gösterilmiştir. Kist içi reflektivitenin, muhtemel steroidin anti-inflamatuvar etkisi ile deksametazon grubunda daha az olmak üzere postoperatif artış göstermesi kist içi artmış reflektivitenin intraoküler inflamasyon ile korele olduğunu desteklemektedir. Tüm bu bulgular kist içi hiperreflektivitenin yeni bir OKT biyobelirteci olarak tanımlanabileceğini göstermektedir.

Diyabetik makula ödemi ve diyabetik retinopati çağımızın en önde gelen görme kaybı sebeplerindedir(69). DMÖ oluşumunun patogenezinde birçok farklı yolak gösterilmiş ve özellikle mikrovaskülopatiyle inflamasyonun kritik rol oynadığı görülmüştür. Yapılan çeşitli çalışmalarda diyabetik retinopati ve makülopatiye sahip gözlerde herhangi bir patolojiye sahip olmayan gözlere göre artan oranlarda büyüme faktörleri, inflamatuvar ve proinflamatuvar sitokinlerin varlığı tespit edilmiştir. Tespit edilen bu sitokinlerin KRB'de yıkıma, mikrovasküler tıkanıklıklara ve patolojik neovaskülerizasyonlara yol açtığı düşünülmektedir. Bunlara ek olarak hayvan modellerinde bu sitokinlerin baskılanmasının bu değişimlerin önüne geçebileceği gösterilmiştir(69). Çeşitli çalışmalarda IL-1b, IL-2, IL-6 ve VEGF ölçümlerinin kontrol grubuna göre DMÖ grubunda daha yüksek olduğu gösterilmiştir(69).

IL-6 inflamatuvar kaskadı birçok farklı şekilde tetikleyen, akut faz yanıtı oluşmasına ve vasküler geçirgenlik artışının ortaya çıkmasına yardımcı olan önemli bir inflamatuvar sitokindir(70). Temel olarak lenfositler (özellikle Yardımcı T lenfosit-2), makrofajlar ve gliyal hücrelerden salgılandığı düşünülmektedir(69,71). Yapılan çalışmalarda IL-6 seviyesinin DMÖ'ne sahip hastaların aköz sıvısı ve vitreus

örneklemerinde kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir(70). Benzer şekilde üveit hastalarında ve retinal ven tıkanıklığı hastalarında ortaya çıkan makula ödemi tablosuna da artmış intraoküler IL-6 seviyesinin eşlik ettiği gösterilmiştir(72). Artmış intraoküler IL-6 seviyelerinin KRB’de yıkıma yol açarak ve VEGF üzerinden indirekt olarak neovaskülerizasyonu uyarak bu hastalıkların patogenezeine katkıda bulunduğu düşünülmektedir(72). Aynı zamanda DMÖ hastalarında SMK, artmış vasküler geçirgenlik, neovaskülerizasyon miktarı ile aköz sıvıdaki IL-6 miktarı arasında doğrudan bir korelasyon olduğu; yüksek oranda IL-6 tespit edilen hastaların anti-VEGF tedaviye rağmen maküler ödemlerinin yeniden ortaya çıkma sıklığının arttığı gösterilmiştir(73). Bu da makular ödem patofizyolojisinde IL-6 ve VEGF’in birlikte gösterdiği etki yanında yalnızca IL-6’nın da etkili olduğu bir başka yolak olabileceği fikrini öne çıkarmaktadır(70,72). IL-6’nın etkili olduğu bu yolakları inhibe etmek ve dirençli makula ödeme sahip hastalar için alternatif bir tedavi yöntemi bulmak amacıyla intravitreal IL-6 antikoru (EBI-029; Eleven Biotherapeutics,Cambridge,MA) denemeleri hayvan modelli çalışmalar da halihazırda devam etmektedir(74). Biz de çalışmamızda bu çalışmalara paralel olacak şekilde DMÖ’ye sahip hastaların kontrol grubundaki hastalara göre IL-6 seviyesinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek olduğunu tespit ettik.

İskemik retinada endotelial ve gliyal hücrelerden salgılanan, proinflamatuvar ve anjiogenik özellikler barındıran bir diğer sitokin de IL-8’dir. IL-8’in bilinen en önemli etkileri arasında nötrofil kemotaksiyonu, vasküler endotel hücrelerine monosit adezyonu ve T hücre aktivasyonu immün sistemin ilk basamaklarını aktive etmesi yer almaktadır(70,72). Bu özellikleri sonucunda meydana gelen KRB hasarının intraretinal sıvı ve protein kaçaklarına yol açarak makula ödemi oluşmasına neden olduğu öne sürülmektedir(75). Çeşitli çalışmalar DMÖ hastalarının aköz ve vitreus sıvısı örneklerinde IL-8’in miktarının kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu göstermekle kalmamış aynı zamanda DR progresyonu ile birlikte bu sitokinin intraoküler konsantrasyonunun da arttığını göstermiştir(70,72,76). Benzer şekilde DMÖ hastaların aköz sıvısı örneklemelerinde diyabetik retinopatisi bulunan ancak makula ödemi gelişmemiş hastaların aköz sıvısından daha yüksek konsantrasyonda IL-8 bulunduğu gösterilmiştir. Bu nedenle IL-8’in DMÖ şiddetinin ve tedaviye yanıtızlığının bir

göstergesi olabileceği üzerinde durulmaktadır.(70) Bu ve bunun gibi çalışmalar DMÖ patogenezinin yalnızca VEGF tarafından uyarılan yolların sorumlu olmadığını bu yolların etkisini arttıran yardımcı öğelerin ya da tamamen farklı sitokinler üzerinden gelişen paralel başka yolların olduğunu göstermektedir(70). Bu çalışmamızın sonucunda, aynı alanda yapılan birçok yayına paralel olarak IL-8 seviyesinin DMÖ grubundaki hastalarda anlamlı şekilde daha yüksek olduğunu ve çeşitli OKT biyobelirteçleri ile birliktelik gösterdiğini tespit ettik.

IFN γ temel olarak “Yardımcı T hücresi-1”den salgılanmakta olup, vasküler endotel hücreleri üzerine etkili olduğu düşünülen ve anjiogenik faktörlerden biridir(69). Geiger ve ark tarafından inflamasyona sekonder fotoreseptör kaybı bulunan farelerin retinalarında IFN γ varlığı gösterilmiştir. Aynı hücreden salınan bir başka sitokin olan IL-2 ile birlikte hayvan modellerinde DR oluşumunu tetiklediği, bu retinalarda artmış nitrik oksit miktarı ile doğrulanmıştır(77). Wu ve ark ise IFN γ aköz sıvısındaki seviyesinin DR bulunan hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu gösteren literatürdeki ilk yayın olup; IFN γ 'nin diğer inflamatuvar ve anjiogenik sitokinlerle yakın ilişki içerisinde olabileceği fikri üzerinde durulmuştur(69). Biz de bu iki yayına benzer şekilde IFN γ seviyelerinin DR'ye sahip hastalarda daha yüksek olduğunu ve bu farkın istatistiksel olarak da anlamlı olduğunu tespit ettik. Buna ek olarak IFN γ benzer şekilde, aynı hücre salgılanan IL-2 seviyelerinin ise DR grubunda daha yüksek olduğu görülmüş ancak bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

DMÖ patofizyolojisinde önemli yer tutan KRB hasarı ve oksidatif stres sonucunda seviyesinin arttığı tespit edilen en önemli sitokin VEGF'tir. Birçok çalışmada gösterildiği üzere DMÖ ve DR hastalarının aköz-vitre örneklerinde kontrol gruplarına göre daha yüksek miktarda VEGF bulunmaktadır. Vaskülogenez ve artmış vasküler geçirgenlikle ilişkili bulunan VEGF'in DMÖ hastalarının aköz sıvısında kontrol gruplarına göre daha yüksek miktarda bulunduğu birçok çalışmada gösterilmiştir(78). VEGF'in sahip olduğu bu kritik rol anti-VEGF'lerin kullanıma girmesi ile DMÖ tedavisinde yeni bir çağ başlamasını sağlamıştır. Ancak bu tedavi metotlarına yanıtız hastaların miktarının azımsanmayacak kadar yüksek olması araştırmacıları bu patofizyolojiye katkıda bulunabilecek başka sitokinlerin arayışına itmiştir. Bu araştırmalar sonucunda VEGF ile

korele bir şekilde etki eden, vasküler düz kas hücrelerinde büyüme uyarıcı ve KRB hasarı tetikleyici özellikleri bulunan Ang-2'nin önemi keşfedilmiştir. Hipoksi ile indüklenen Ang-2; tirozin kinaz endotelial (Tie) reseptörünü inhibe ederek bu reseptör üzerinden vasküler endotel hücrelerinin ve KRB stabilitesini sağlayan Anjiopoetin-1 molekülünün etkisini ortadan kaldırır. Bu dengenin Ang-2 yönüne bozulması aynı zamanda vasküler endotel hücrelerinin VEGF uyarısına verdiği yanıtın artmasına neden olarak vasküler homeostazisin daha da bozulmasına ve sonuç olarak retina içerisine sızıntının daha da artmasına sebep olur(79). Funatsu ve ark. DMÖ sahip hastaların kontrol gruplarına göre aköz sıvılarında daha yüksek miktarda VEGF ve Ang-2 bulunduğunu göstermiştir(80). Biz de çalışmamızda DMÖ sahip hastaların ön kamara sıvılarında VEGF ve Ang-2 seviyelerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğunu, bu sonuçların istatistiksel olarak da anlamlı olduğunu tespit ettik.

Vasküler endotel hücrelerini mitojenik aktivitesi ile uyarıp ve hücreler arası sıkı bağlantıları hasarlayarak vasküler geçirgenliği arttıran bir başka sitokin de HGF'dir (78). DR patofizyolojisi esnasında ortaya çıkan hipoksi, hipoksi-ilişkili gen üzerinden HGF salgısını arttırmaktadır (81).DMÖ sahip hastaların ön kamara sıvılarında artmış HGF seviyelerini tespit etmiştir(76,81). Çalışmamızda literatürdeki bu bilgilerle benzer şekilde, HGF miktarının DMÖ hastalarında daha yüksek olduğu belirlendi ve bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Endotel hücrelerine ek olarak birçok farklı hücreden salgılanan ve HGF ile KRB fonksiyonu üzerine zıt etkilere sahip olduğu gösterilen PDGF'in miktarının azalması DMÖ oluşumunda oldukça önemli olduğu düşünülmektedir. PDGF'in KRB üzerine, perisitlerin fizyolojik fonksiyonlarının korunmasını ve mitojenik aktivitesi ile hasarlı perisitlerin yenilenmesini uyararak olumlu yönde etki ettiği tespit edilmiştir. PDGF üretimi engellenen farelerde perisitlerin sayısında azalma mikroanevrizma oluşumu görülmüştür. DMÖ'ye sahip hastalarda PDGF miktarlarının arttığını ve VEGF ile sinerjistik etki göstererek neovaskülarizasyonu hızlandırdığını iddia eden çalışmalar mevcut olsa da bu çalışmamızda PDGF miktarının DMÖ hastalarında kontrol grubuna göre daha az olduğunu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu tespit ettik(74,82).

DMÖ hastalarının OKT kesitlerinde kistoid boşluklar dışında intraoküler artmış inflamatuvar durumu gösterdiği düşünülen SMD, HRN gibi çeşitli morfolojik değişiklikler keşfedilmiştir. SMD'nin KRB'de meydana gelen hasar sonucunda ekstravaze olan lipid, protein ve sıvının; retina içerisinde sınırlı kalmasını sağlayan DLM'de meydana gelen yapısal değişiklikler ile bu materyallerin subretinal boşluğa sızması sonucu oluştuğu düşünülmektedir. SMD, DMÖ hastalarının %20'lik kısmında bulunup düşük görme keskinliği ile ilişkilendirilmiştir(83). Buna ek olarak ven dal tıkanıklığı ve DMÖ hastalarında yapılan ön kamara/vitre örneklemelerinde yüksek IL-6 ve ICAM seviyeleri ile ilişkilendirilmiş, intraoküler inflamasyon ile yakın ilişki içerisinde olduğu gösterilmiştir(83–85). Benzer şekilde; OKT'de iyi sınırlı, yuvarlak ve RPE'den daha hiperreflektif küçük noktacıklar olarak tanımlanan HRN'lerin de intraoküler artmış inflamasyon durumu ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür. Ven dal tıkanıklığı, yaşa bağlı makula dejenerasyonu ve DMÖ gibi birçok farklı hastalıkta tespit edilebilen HRN'ler ile ilgili en güçlü hipotez aktive mikroglia hücrelerinden köken aldığı ve retinal inflamatuvar sürecin indirekt bir göstergesi olduğudur. Bu hipotez, Li ve ark. tarafından ön kamara sitokin seviyeleri ve HRN arasındaki ilişki araştırılarak doğrulanmaya çalışılmıştır. Sonuç olarak HRN'lerin mikroglia kökenli bir sitokin olan IL-8 ile korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir(11). Benzer şekilde biz de çalışmamızda HRN yoğunluğu ile IL-8 arasında; SMD varlığı ile VEGF, IL 6 ve IL-8 arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit ettik. Çalışmamız; bu ilişkilere ek olarak SMD ile HGF arasında anlamlı ilişki bulunduğunu gösteren bilgimiz dahilinde literatürdeki ilk çalışmadır. Bu ilişkilere ek olarak bu çalışmada intraoküler inflamasyon ile ilişkisini gösterdiğimiz kist içi reflektivite ölçümlerinin neredeyse tamamı ile SMD ve HRN arasında yüksek oranda korelasyon bulunduğu görülmüştür. Hipotezimize göre, SMD ile korelasyon gösteren sitokinlerin hepsinin kümülatif etkiyle, bu sitokinlerin daha az bulunduğu hastalara kıyasla, daha ağır KRB hasarı meydana getirdiği; bu sitokinlere yanıt olarak aktive olan makrofaj, mikroglia, nötrofillerin ELM hasarından sorumlu olduğu ve sonuç olarak intraretinal aşırı birikmiş eksüdatif materyalin subretinal boşluğa sızdığını düşünmekteyiz.

Foveal sert eksüdalar makula ödemeine eşlik edebilen, fundus muayenesi veya OKT yardımıyla tespit edilebilen bir bulgudur. Sert eksüdaların, mikroanevrizmalar ya da kapillerlerden retina içerisine sızan lipid ve lipoproteinlerin kümelenmesi sonucu oluştuğu düşünülmekte olup; yüksek kan kolesterol seviyesi ve artmış subretinal fibrozis ile ilişkilendirilmiştir. Benzer şekilde kötü vizüel prognoz ile olan ilişkisi, hem subretinal fibrozis hem de eşlikçisi olduğu inatçı makula ödemi ile açıklanmaya çalışılmıştır. Çalışmamızda sert eksüda varlığı ile artmış IL-4 seviyeleri arasında ilişki olduğunu gösterdik. IL-4, T hücreler tarafından salgılanıp hümoral yanıtı ve M2-Makrofajları uyarmaktadır. M2 hücreler genel anlamda fagosite edilemeyecek kadar büyük patojenlerin kontrolünde ve yok edilmesinde önemli role sahiptir. M1 makrofajlar intraselüler patojenler, bakteriyel enfeksiyonlar gibi durumlarda ortaya çıkan hücre yıkımı ve fagositoz etkilerinden sorumlu iken; IL-4 ve IL-13 gibi sitokinler ile uyarılan M2-makrofajlar immün-regülasyon, hücre onarımı, kas yenilenmesi, ateroskleroz oluşumu gibi süreçlerden sorumludur(86). Bu iki hücre grubu arasındaki denge dokunun kaderinin belirlenmesinde oldukça önemli bir role sahiptir. M2 hücreleri lehine kaymış olan dengenin sonucu olarak dokuda artmış yeniden modellenme, vaskülogenezis ve fibrozis formasyonu meydana gelmektedir. Retina içerisinde biriken sert eksüdalara benzer şekilde arterlerde meydana gelen aterosklerotik plak oluşumunda, dengenin M2 hücreleri lehine kaydığı görülmüştür(87). Biz de çalışmamızda tespit ettiğimiz bu korelasyonun temelinde yüksek kan lipid ve kolesterol seviyeleri bulunan hastalarda retina içerisine ekstravaze olan lipid materyalin kümülatif etkisinden ötürü IL-4 üzerinden M2 makrofaj yanıtını uyardığını düşünmekteyiz. Hipotezimize göre sert eksüdaların artmış subretinal fibrozisle ilişkisinden, M2 makrofajların doku üzerindeki artmış yeniden modelleme ve fibrotik etkileri sorumludur.

OKT, günümüzde DMÖ hastalarının takibinde kullanılan oldukça önemli bir görüntüleme yöntemidir. Hastaların başvuru anındaki bulgularının, tedavi gerekliliklerinin ve tedaviye yanıtlarının değerlendirilmesi gibi birçok alanda klinisyenlere yardımcı olmaktadır. Zamanla artan kullanımı, DMÖ hastalarının makulasında tespit edilen farklı morfolojik değişikliklerin gerek prognozla gerekse hastalığın progresyonu ile ilişkilendirilmesini sağlamıştır. Bu duruma örnek olarak, hastalık fizyopatolojisinde kapladığı yerin önemi her geçen gün daha da iyi anlaşılan

inflamatuvar tablonun; hastaların OKT kesitlerindeki çeşitli bulgular ile eşleştirilmeye çalışılması gösterilebilir. Buna göre OKT kesitlerinde tespit edilen SMD ve HRN gibi bulgular intraoküler inflamasyon ile ilişkilendirilmiştir. Fiziopatolojide yer alan sitokinlerden VEGF'e ek olarak IL-6 ve IL-8'in bu bulgulara sahip hastalarda olmayanlara kıyasla daha fazla bulunduğu görülmüştür(88,89). Bu ve buna benzer bulguların önemi; ilişkili oldukları sitokinler ve artmış inflamatuvar yanıtın uygulanan intravitreal tedavilere dirençli makula ödemleri gelişmesindeki rolü açığa çıktıkça daha da artmaktadır. Biz de bu çalışmamız sonucunda teoride bulunduğumuz üzere yüksek kist içi reflektivite ölçüm değerlerinin artmış IL-1b, IL-6 ve IL-8 düzeyleri ile ilişkili olduğunu ve bu ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olduğunu kanıtlamış olduk. Bu sitokinlerin tamamı artmış KRB hasarı ve vasküler geçirgenlik ile ilişkilendirilmiştir. Akut faz reaktanı olan IL-6 ve IL-1b sebep olduğu KRB hasarı dışında vasküler endotel hücrelerinin lümenine bakan yüzlerinde makrofaj ve nötrofillerin damar dışına diapedezini sağlayan "Intracellular adhesion molecule (ICAM)" ve "Vascular cell adhesion molecule (VCAM)" seviyelerini arttırmaktadır(71,88,89). Bu durum doku içerisinde lokal inflamasyonun artmasına, bu artışa bağlı olarak da KRB hasarının çoğalmasına neden olmaktadır. Bu sitokinlere ek olarak bilinen en önemli nötrofil kemoatraktan olan IL-8 de KRB'deki hasarın ve retina içerisine göç eden inflamatuvar hücre sayısının daha da artmasına neden olmaktadır(82,88). Literatürdeki bu bilgilere ek olarak çeşitli çalışmalar da artmış IL-6 ve IL-8 seviyelerinin DMÖ şiddeti ve anti-VEGF tedaviye yanısızlık ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu nedenle, çalışmamıza konu olan artmış kist içi reflektivitenin ve diğer OKT biyobelirteçlerinin prognostik ve prediktif özellikleri bulunabileceğini; bu biyobelirteçler sayesinde erken belirlenmiş intraoküler inflamatuvar durumun klinik hasta yönetiminde ve tedavi ajanı seçiminde yol gösterici olacağını düşünmekteyiz.

Katarakt kristalin lensin zamanla saydamlığını kaybetmesiyle ortaya çıkan intraoküler bir patolojidir. Yaşla beraber insidansı arttığı gösterilen kataraktın diyabet hastalarında daha erken ve daha yüksek oranlarda görülebildiği gösterilmiştir. Teknolojik yenilikler sayesinde katarakt ameliyatı nispeten güvenle uygulanabilir bir prosedür haline gelmiş olsa da gerek peroperatif gerekse postoperatif komplikasyonlar nedeniyle kimi zaman hedeflenen görme keskinliğine ulaşılamayabilir(90). DR ve DMÖ bulunan

hastalarda katarakt ameliyatının bu patolojilerin progresyonunu arttırdığı gösterilmiştir. Bunun sebebi olarak ise katarakt cerrahisi sonrasında ortaya çıktığı düşünülen inflamatuvar mediatörlerin neden olduğu inflamatuvar yanıtla; DMÖ ve DR hastalarında halihazırda bütünlüğü bozulmuş olan KRB'nin yapısının daha da zarar görmesi olduğu düşünülmektedir(91). Çeşitli yayınlarda artan bu inflamasyona sekonder olarak DMÖ bulunmayan DR hastalarında DMÖ gelişme insidansının arttığı; DMÖ bulunanların ise SMK'larının yükselip, hastalıklarının progrese olduğu gösterilmiş olup preoperatif olarak DMÖ'nün kontrolünün oldukça önemli olduğu üzerinde durulmuştur(90,92). Bütün bu negatif yönlerine rağmen; multipl intravitreal enjeksiyona rağmen makular ödemi kontrol altına alınamamış, zamanla arka kutbu görüntülemeyi zorlaştıracak miktarda ya da peroperatif komplikasyonları arttıracak kadar katarakt matürizasyonu meydana gelmeye başlamış olan bazı hastalarda katarakt cerrahisi kaçınılmaz hale gelmektedir. Bu hasta popülasyonunda postoperatif inflamatuvar süreci baskılamak ve DMÖ şiddetinin artmasını önlemek adına; topikal anti-inflamatuvar damlalar, preoperatif ya da peroperatif intravitreal anti-VEGF ya da steroid enjeksiyonları denenmiştir. Khattab ve ark. DMÖ hastalarında preoperatif ve peroperatif aflibercept enjeksiyonu yapılan hastaları karşılaştırmış; sonuç olarak her iki grupta da SMK'nın azaldığını ve iki grup arasında anlamlı bir fark olmadığını ortaya koymuştur(93). Bir diğer intravitreal ajan türü olan deksametazon implantlar üzerine yapılan çalışmalarda gerek katarakt sonrası gelişen ve normal popülasyonda da görülebilen Irvine-Gass sendromu üzerine gerekse DMÖ'sü mevcut katarakt hastaları üzerine etkili olduğu; SMK üzerine olumlu etkisi olduğu gösterilmiştir(90,91). Literatürdeki bu bilgiler ışığında, biz de çalışmamızda intraoküler inflamasyon ile ilişkisini gösterdiğimiz kist içi reflektivite ölçümlerinden BKİ ORTALAMA GD, BO ORTALAMA GD, BO MAKSİMUM GD'nin preoperatif değerlerine göre daha da arttığını tespit ettik ve bu artışlardan BKİ ORTALAMA GD, BO ORTALAMA GD'ninkileri istatistiksel olarak anlamlı olduğunu bulduk. Bu bulgulara ek olarak katarakt cerrahisi sonrası BKİ ORTALAMA GD deksametazon grubunda azalırken, aflibercept grubunda hafif artış göstermiş; BKİ MAKSİMUM GD ise aflibercept grubunda artış gösterirken, deksametazon grubunda bu artışın daha az olduğu görülmüştür. Ancak bu değerler için iki grup arasındaki bu farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu değişimin katarakt cerrahisi sonrası arttığı düşünülen inflamatuvar süreçle yakından ilişkili olduğunu ve bu belirteçlerin değerlerinin dinamik

olarak inflamasyon şiddeti ile paralel olacak şekilde değiştiğini düşünmekteyiz. Artışların genel olarak deksametazon grubunda daha az olması steroid implantın anti-inflamatuvar etkisiyle örtüşmektedir. Literatürdeki diğer çalışmalara paralel olacak şekilde katarakt ameliyatı sonrası EİDGK her iki grupta da anlamlı derecede artmıştır(94). Ancak bu artışın deksametazon grubunda aflibercept grubuna göre daha fazla olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir. Bu bulguya paralel olacak şekilde SMK deksametazon grubunda azalma göstermişken, aflibercept grubunda SMK değerlerinde artış görülmüştür. Literatürdeki bulguların aksine aflibercept grubunda görülen SMK artışının, SMK ve EİDGK kazanımı açısından iki grup arasında deksametazon grubu lehine istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmasının; katarakt cerrahisinin sebep olduğu düşünülen artmış inflamatuvar yanıtı kanıtlar nitelikte olduğunu düşünmekteyiz.

DMÖ hastalarında EİDGK kazanımı ile korelasyonu gösterilmiş en önemli parametreler başvuru anındaki EİDGK ve SMK'dır (95). Çalışmamızda literatüre paralel olacak şekilde, EİDGK kazanımı ile başvuru anındaki EİDGK değeri arasında pozitif olacak şekilde anlamlı korelasyon olduğu gösterilmiştir. Bu korelasyona ek olarak harf kazanımının intraoküler IL-10 seviyesi ile negatif korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir. Yardımcı T hücreleri ve makrofajların da arasında olduğu birçok hücre tarafından salgılanan IL-10, anti-inflamatuvar ve anti-anjiogenik özellikleri ile ön plana çıkmaktadır. Serumda artmış IL-10 seviyelerinin DM hastalarında düşük DR insidansı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ancak bu özelliklerinin aksine makrofajlardan IL-10 salgılanmasının, bölgesel yüksek inflamasyon ve hipoksi ile uyarılması bu sitokinin varlığının literatürde bazı yayınlarda inflamasyon şiddeti ile de ilişkilendirilmesine neden olmuştur. Bu çalışmalara göre, IL-10'un davranışı bulunduğu doku ve salgılandığı hücreye oldukça bağımlı olup; hipoksi gibi stres durumlarında salgılandığında bölgeye göç eden makrofajları uyarıp inflamasyon ve anjiogenezin tetiklenmesine sebep olabilmektedir(73,96). Biz çalışmamızda IL-10'un, kist içi reflektivite ölçümlerinden BO ORTALAMA GD ile pozitif yönde korele olduğunu tespit ettik. Bu korelasyonlar ışığında IL-10'un salgılanmasının, her ne kadar anti-inflamatuvar özelliğiyle ön plana çıksa da, DMÖ patogenezinde bulunan yoğun inflamasyon ve hipoksi ile tetiklendiğini; bu nedenle de inflamasyonun indirekt göstergesi olduğunu düşünmekteyiz.

DMÖ takip ve tedavisinde görme keskinliği artışı yanında hedeflenen ve prognoza etki ettiği düşünülen önemli parametrelerden biri de SMK'dır. Santral makula kalınlığı, geçmişten günümüze DMÖ tedavisinde kullanılmış birçok intravitreal ajanın ya da lazer gibi yöntemlerin etkinliklerini kontrol etmek ve karşılaştırmak için kullanılan kantitatif bir ölçüm metodu olarak öne çıkmaktadır. Çeşitli çalışmalarla SMK ve değişimi üzerine etkili olduğu düşünülen birçok parametre üzerinde durulmuştur. Biz de çalışmamızda, SMK kazanımı üzerine etkili parametreleri göstermek amacıyla yaptığımız korelasyon analizinde; başlangıç SMK, IL-6 ve kist içi reflektivite ölçümlerinden BKİ ORTALAMA GD ile SMK kazanımı arasında negatif yönlü korelasyon olduğunu tespit ettik(71,88). Beklendiği üzere, DMÖ'nün şiddeti ve inflamasyon seviyesi ile yüksek korelasyon gösterdiği belirtilen IL-6'nın sebep olduğu KRB hasarı ve VEGF üzerine uyarıcı etkisi nedeniyle; retina içerisine sızan sıvı miktarında, bu sitokin az bulunduğu hastalara göre, daha da artış görüleceğini düşünmekteyiz. Bu artışa sekonder olarak artan başlangıç SMK değerlerinin kontrol edilmesi daha güç makula ödemlerini ortaya çıkardığı kanaatindeyiz. Literatürde, yüksek SMK değerlerine sahip hastaların daha düşük SMK değerlerine sahip olan hastalara göre intravitreal enjeksiyon sonrası daha yüksek SMK kazanımı gösterdikleri belirlenmiş olup; bu durum yüksek başlangıç değerlerinin orantısız olarak yüksek kazancı da beraberinde getirdiğini ifade eden "Sailing effect" terimiyle açıklanmıştır(95). Bunun aksine bizim çalışmamızda yüksek SMK değerlerinin daha düşük kazanımla ilişkili olmasını, literatürdeki diğer yayınların aksine çalışmamızda intraoküler inflamasyon şiddetini arttırdığı gösterilen katarakt operasyonunun bulunması olduğunu düşünmekteyiz. Hipotezimize göre, yüksek inflamasyon seviyeleri ve SMK değerlerine sahip hastalarda inflamasyon şiddetini arttıran ikincil bir uyarı; bu değerleri düşük olan hastalara göre daha çok SMK artışına neden olmakta olup, bu artışın da intravitreal enjeksiyon ile kontrol altına alınması daha zor olmaktadır.

6.SONUÇLAR

Oluşumdaki mekanizmalar henüz tam olarak aydınlatılamasa da DMÖ'nün patofizyolojisinin temelinde önemli yer tutan inflamasyonun yoğunluğu hasta özelinde değişebilmektedir. Artan inflamasyonun günümüzde ilk basamak tedavi olarak uygulanan anti-VEGF enjeksiyonlara daha dirençli olabileceği gösterilmiştir. Bu nedenle başvuru

anında non-invaziv şekilde inflamasyon şiddetinin tespit edilmesi; hastanın doğru ilaçla erken dönemde buluşmasını ve bu sayede uzun dönemde meydana gelen geri dönüşümsüz etkileri ortaya çıkmadan DMÖ'nün tedavi edilmesini sağlayacaktır. Bu amaçla günümüze kadar, OKT kesitlerinde tanımlanmış ve intraoküler artmış inflamasyon ile ilişkisi gösterilmiş çeşitli biyobelirteçler tanımlanmıştır. Biz de bu çalışmamızda yeni bir OKT biyobelirteci olduğunu düşündüğümüz kist içi hiperreflektivitenin intraoküler inflamasyon düzeyi ile ilişkisini gösterdik. Bu ve buna benzer OKT biyobelirteçlerinin klinik pratikte özellikle dirençli DMÖ olgularında klinisyene yol gösterici olabileceğini düşünmekteyiz.

7.KAYNAKLAR

1. Romero-Aroca P, Baget-Bernaldiz M, Pareja-Rios A, Lopez-Galvez M, Navarro-Gil R, Verges R. Diabetic Macular Edema Pathophysiology: Vasogenic versus Inflammatory. Vol. 2016, Journal of Diabetes Research. Hindawi Limited; 2016.
2. Bourne RRA, Stevens GA, White RA, Smith JL, Flaxman SR, Price H, et al. Causes of vision loss worldwide, 1990-2010: A systematic analysis. Lancet Glob Health. 2013 Dec;1(6).
3. Romero-Aroca P. Targeting the pathophysiology of diabetic macular edema. Vol. 33, Diabetes Care. 2010. p. 2484–5.
4. Tomkins-Netzer O, Ismetova F, Bar A, Seguin-Greenstein S, Kramer M, Lightman S. Functional outcome of macular edema in different retinal disorders. Vol. 48, Progress in Retinal and Eye Research. Elsevier Ltd; 2015. p. 119–36.
5. Browning DJ, Stewart MW, Lee C. Diabetic macular edema: Evidence-based management. Vol. 66, Indian Journal of Ophthalmology. Wolters Kluwer Medknow Publications; 2018. p. 1736–50.
6. Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Diabetic Macular Edema. New England Journal of Medicine [Internet]. 2015 Mar 26;372(13):1193–203. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1414264>
7. Gillies MC, Lim LL, Campain A, Quin GJ, Salem W, Li J, et al. A randomized clinical trial of intravitreal bevacizumab versus intravitreal dexamethasone for diabetic macular edema: The BEVORDEX study. Ophthalmology. 2014 Dec 1;121(12):2473–81.
8. Maturi RK, Bleau L, Saunders J, Mubasher M, Stewart MW. A 12-MONTH, SINGLE-MASKED, RANDOMIZED CONTROLLED STUDY OF EYES WITH PERSISTENT DIABETIC MACULAR EDEMA AFTER MULTIPLE ANTI-VEGF INJECTIONS TO ASSESS THE EFFICACY OF THE DEXAMETHASONE-DELAYED DELIVERY SYSTEM AS AN ADJUNCT TO BEVACIZUMAB COMPARED WITH CONTINUED BEVACIZUMAB MONOTHERAPY. Vol. 35, RETINA. 2015.
9. Callanan DG, Loewenstein A, Patel SS, Massin P, Corcóstegui B, Li XY, et al. A multicenter, 12-month randomized study comparing dexamethasone intravitreal implant with ranibizumab in patients with diabetic macular edema. Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology. 2017 Mar 1;255(3):463–73.
10. Grunwald JE, DuPont J, Riva CE, E Grunwald J DuPont UJ. Retinal haemodynamics in patients with early diabetes mellitus. Vol. 80, British Journal of Ophthalmology. 1996.

11. Li M, Li J, Chen K, Wang J, Sheng M, Li B. Association between Inflammatory Factors in the Aqueous Humor and Hyperreflective Foci in Patients with Intractable Macular Edema Treated with Antivascular Endothelial Growth Factor. *Dis Markers*. 2021;2021.
12. Yenihayat F, Özkan B, Kasap M, Karabaş VL, Güzel N, Akpınar G, et al. Vitreous IL-8 and VEGF levels in diabetic macular edema with or without subretinal fluid. *Int Ophthalmol*. 2019 Apr 15;39(4):821–8.
13. Karatas E. Pearl necklace sign and other optical coherence tomography findings in retinal vein occlusion at the first visit. *European Eye Research*. 2024;1–6.
14. American Academy of Ophthalmology Staff. *The Eye, Fundamentals and Principles of Ophthalmology*. In: American Academy of Ophthalmology. San Fransico, ABD; 2020. p. 47–105.
15. American Academy of Ophthalmology Staff, Brar V. *Retina, Fundamentals and Principles of Ophthalmology*. In: American Academy of Ophthalmology. San Francisco, ABD; 2020. p. 305–21.
16. American Academy of Ophthalmology Staff, McCanel C. *Basic Anatomy, Retina and Vitreous*. In: American Academy of Ophthalmology [Internet]. San Francisco, ABD; 2019. p. 3. Available from: <http://archopht.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archopht.1966.03850010648005>
17. Besharse J, Dartt D, Dana R. *Encyclopedia of the eye*. Edited by ScienceDirect. Neurology. Amsterdam: Elsevier/Academic Press; 2010.
18. Kanski J, Bowling B, Salmon J. *Acquired Macular Disorders*. In: Kanski's Clinical Ophthalmology: A Systematic Approach [Internet]. 9th ed. China: Elsevier; 2019. p. 555–14625. Available from: <http://archopht.jamanetwork.com/>
19. Puller C, Manookin MB, Neitz M, Neitz J. Specialized synaptic pathway for chromatic signals beneath S-cone photoreceptors is common to human, Old and New World primates. *Journal of the Optical Society of America A* [Internet]. 2014 Apr 1;31(4):A189. Available from: <https://opg.optica.org/abstract.cfm?URI=josaa-31-4-A189>
20. Poché RA, Reese BE. Retinal horizontal cells: Challenging paradigms of neural development and cancer biology. Vol. 136, *Development*. 2009. p. 2141–51.
21. Coughlin BA, Feenstra DJ, Mohr S. Müller cells and diabetic retinopathy. *Vision Res*. 2017 Oct 1;139:93–100.
22. Yu DY, Yu PK, Cringle SJ, Kang MH, Su EN. Functional and morphological characteristics of the retinal and choroidal vasculature. Vol. 40, *Progress in Retinal and Eye Research*. Elsevier Ltd; 2014. p. 53–93.
23. Scharf J, Freund KB, Sadda SV, Sarraf D. Paracentral acute middle maculopathy and the organization of the retinal capillary plexuses. Vol. 81, *Progress in Retinal and Eye Research*. Elsevier Ltd; 2021.
24. Kur J, Newman EA, Chan-Ling T. Cellular and physiological mechanisms underlying blood flow regulation in the retina and choroid in health and disease. Vol. 31, *Progress in Retinal and Eye Research*. 2012. p. 377–406.
25. Januzzi L, Freund K, Sarraf D, Mieler W. *The Retinal Atlas*. Annual Review of Immunology. Elsevier - Health Sciences Division; 2016. 1–13 p.
26. Baynest HW. Classification, Pathophysiology, Diagnosis and Management of Diabetes Mellitus. *J Diabetes Metab*. 2015;06(05).
27. Tripathi BK, Srivastava AK. Diabetes mellitus: complications and therapeutics. *Med Sci Monit* [Internet]. 2006 Jul;12(7):RA130-47. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16810145>
28. He Z, King GL. Microvascular complications of diabetes. Vol. 33, *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. 2004. p. 215–38.

29. King P, Peacock I, Donnelly R. The UK prospective diabetes study (UKPDS): clinical and therapeutic implications for type 2 diabetes. *Br J Clin Pharmacol* [Internet]. 1999 Nov;48(5):643–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10594464>
30. Infeld DA, O'shea JG. 33 C The Fellowship of Postgraduate Medicine. Vol. 74, *Postgrad MedJ*. 1998.
31. Yau JWY, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux EL, Kowalski JW, Bek T, et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 2012 Mar;35(3):556–64.
32. Crawford TN, Alfaro DV, Kerrison JB, Jablon EP. Diabetic Retinopathy and Angiogenesis. Vol. 5, *Current Diabetes Reviews*. 2009.
33. Chistiakov DA. Diabetic retinopathy: Pathogenic mechanisms and current treatments. Vol. 5, *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews*. 2011. p. 165–72.
34. Fong DS, Aiello L, Gardner TW, King GL, Blankenship G, Cavallerano JD, et al. Diabetic Retinopathy. *Diabetes Care* [Internet]. 2003 Jan 1;26(suppl_1):s99–102. Available from: https://diabetesjournals.org/care/article/26/suppl_1/s99/21749/Diabetic-Retinopathy
35. Wan TT, Li XF, Sun YM, Li YB, Su Y. Recent advances in understanding the biochemical and molecular mechanism of diabetic retinopathy. Vol. 74, *Biomedicine and Pharmacotherapy*. Elsevier Masson s.r.l.; 2015. p. 145–7.
36. BROWNLEE M. Nonenzymatic Glycosylation and the Pathogenesis of Diabetic Complications. *Ann Intern Med* [Internet]. 1984 Oct 1;101(4):527. Available from: <http://annals.org/article.aspx?doi=10.7326/0003-4819-101-4-527>
37. Kador PF, Akagi Y, Terubayashi H, Wyman M, Kinoshita JH. Prevention of Pericyte Ghost Formation in Retinal Capillaries of Galactose-Fed Dogs by Aldose Reductase Inhibitors. *Archives of Ophthalmology* [Internet]. 1988 Aug 1;106(8):1099–102. Available from: <http://archophth.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=637400>
38. Heng LZ, Comyn O, Peto T, Tadros C, Ng E, Sivaprasad S, et al. Diabetic retinopathy: Pathogenesis, clinical grading, management and future developments. Vol. 30, *Diabetic Medicine*. 2013. p. 640–50.
39. Ulbig MW, Kollias AN. Diabetische Retinopathie: Frühzeitige Diagnostik und Effiziente Therapie. *Dtsch Arztebl*. 2010 Feb 5;107(5):75–84.
40. Wilkinson CP, Ferris FL, Klein RE, Lee PP, Agardh CD, Davis M, et al. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology*. 2003 Sep 1;110(9):1677–82.
41. Smith RT, Lee CM, Charles HC, Farber M, Cunha-Vaz JG. Quantification of Diabetic Macular Edema. *Archives of Ophthalmology* [Internet]. 1987 Feb 1;105(2):218–22. Available from: <http://archophth.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=636516>
42. Cennamo G, Vecchio EC, Finelli M, Velotti N, De Crecchio G. Evaluation of ischemic diabetic maculopathy with Fourier-domain optical coherence tomography and microperimetry. *Canadian Journal of Ophthalmology*. 2015 Feb 1;50(1):44–8.
43. Lang GE. Diabetic macular edema. *Ophthalmologica*. 2012 Apr;227(SUPPL. 1):21–9.
44. Treatment Techniques and Clinical Guidelines for Photocoagulation of Diabetic Macular Edema: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report Number 2. *Ophthalmology*. 1987;94(7):761–74.
45. Ferris FL, Patz A. Macular Edema. A Complication of Diabetic Retinopathy. Vol. 28, *SURVEY OF OPHTHALMOLOGY*. 1984.
46. Duh EJ, Sun JK, Stitt AW. Diabetic retinopathy: Current understanding, mechanisms, and treatment strategies. Vol. 2, *JCI Insight*. American Society for Clinical Investigation; 2017.

47. Mansour SE, Browning DJ, Wong K, Flynn HW, Bhavsar AR. The evolving treatment of diabetic retinopathy. Vol. 14, *Clinical Ophthalmology*. Dove Medical Press Ltd; 2020. p. 653–78.
48. Udaondo P, Parravano M, Vujosevic S, Zur D, Chakravarthy U. Update on Current and Future Management for Diabetic Maculopathy. Vol. 11, *Ophthalmology and Therapy*. Adis; 2022. p. 489–502.
49. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* [Internet]. 1998 Sep 12;317(7160):703–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9732337>
50. Standards of Medical Care for Patients With Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* [Internet]. 2003 Jan 1;26(suppl_1):s33–50. Available from: https://diabetesjournals.org/care/article/26/suppl_1/s33/21741/Standards-of-Medical-Care-for-Patients-With
51. Mohamed Q, Gillies MC, Wong TY. Management of Diabetic Retinopathy. *JAMA* [Internet]. 2007 Aug 22;298(8):902. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.298.8.902>
52. Gelişken Ö, Budak BA. Diyabetik Retinopatide Lazer Tedavisi. *Ret-Vit*. 2012;50.
53. Early Photocoagulation for Diabetic Retinopathy: ETDRS Report Number 9. *Ophthalmology*. 1991;98(5):766–85.
54. Li YF, Ren Q, Sun CH, Li L, Lian HD, Sun RX, et al. Efficacy and mechanism of anti-vascular endothelial growth factor drugs for diabetic macular edema patients. *World J Diabetes*. 2022 Jul 15;13(7):532–42.
55. Robinson CJ, Stringer SE. The splice variants of vascular endothelial growth factor (VEGF) and their receptors. *J Cell Sci* [Internet]. 2001 Mar 1;114(5):853–65. Available from: <https://journals.biologists.com/jcs/article/114/5/853/1011/The-splice-variants-of-vascular-endothelial-growth>
56. Witmer AN, Vrensen GFJM, Van Noorden CJF, Schlingemann RO. Vascular endothelial growth factors and angiogenesis in eye disease. Vol. 22, *Progress in Retinal and Eye Research*. 2003.
57. Funatsu H, Yamashita H, Nakamura S, Mimura T, Eguchi S, Noma H, et al. Vitreous levels of pigment epithelium-derived factor and vascular endothelial growth factor are related to diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2006 Feb;113(2):294–301.
58. Goyal S, Lavalley M, Subramanian ML. Meta-analysis and review on the effect of bevacizumab in diabetic macular edema. *Graefes' Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2011 Jan;249(1):15–27.
59. Polat B, Batioğlu F. Diyabetik Retinopatide Güncel Tibbi Tedavi Yaklaşımları. *Ret-Vit*. 2007;(15):153–9.
60. Korobelnik JF, Do D V., Schmidt-Erfurth U, Boyer DS, Holz FG, Heier JS, et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2014 Nov 1;121(11):2247–54.
61. Do D V., Schmidt-Erfurth U, Gonzalez VH, Gordon CM, Tolentino M, Berliner AJ, et al. The da VINCI study: Phase 2 primary results of VEGF trap-eye in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2011 Sep;118(9):1819–26.
62. Heier JS, Korobelnik JF, Brown DM, Schmidt-Erfurth U, Do D V., Midena E, et al. Intravitreal Aflibercept for Diabetic Macular Edema: 148-Week Results from the VISTA and VIVID Studies. In: *Ophthalmology*. Elsevier Inc.; 2016. p. 2376–85.
63. Massin P, Bandello F, Garweg JG, Hansen LL, Harding SP, Larsen M, et al. Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE study): A 12-month, randomized, controlled, double-masked, multicenter phase II study. *Diabetes Care*. 2010 Nov;33(11):2399–405.

64. Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, Lang GE, Massin P, Schlingemann RO, et al. The RESTORE study: Ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2011 Apr;118(4):615–25.
65. Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, Boyer DS, Patel S, Feiner L, et al. Ranibizumab for diabetic macular edema: Results from 2 phase iii randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology*. 2012 Apr;119(4):789–801.
66. Martidis A, Duker JS, Greenberg PB, Rogers AH, Puliafito CA, Reichel E, et al. Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema. *Ophthalmology* [Internet]. 2002 May;109(5):920–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0161642002009752>
67. Dugel PU, Bandello F, Loewenstein A. Dexamethasone intravitreal implant in the treatment of diabetic macular edema. Vol. 9, *Clinical Ophthalmology*. Dove Medical Press Ltd; 2015. p. 1321–35.
68. Veritti D, Sarao V, Diplotti L, Samassa F, Lanzetta P. Fluocinolone acetonide for the treatment of diabetic macular edema. *Expert Opin Pharmacother*. 2017 Sep 22;18(14):1507–16.
69. Wu H, Hwang DK, Song X, Tao Y. Association between Aqueous Cytokines and Diabetic Retinopathy Stage. *J Ophthalmol*. 2017;2017.
70. Owen LA, Hartnett ME. Soluble mediators of diabetic macular edema: The diagnostic role of aqueous VEGF and cytokine levels in diabetic macular edema. *Curr Diab Rep*. 2013 Aug;13(4):476–80.
71. Funatsu H, Yamashita H, Ikeda T, Mimura T, Eguchi S, Hori S. Vitreous levels of interleukin-6 and vascular endothelial growth factor are related to diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2003 Sep 1;110(9):1690–6.
72. Roh MI, Kim HS, Song JH, Lim JB, Kwon OW. Effect of Intravitreal Bevacizumab Injection on Aqueous Humor Cytokine Levels in Clinically Significant Macular Edema. *Ophthalmology*. 2009 Jan;116(1):80–6.
73. Mitrović S, Kelava T, Šućur A, Grčević D. Levels of Selected Aqueous Humor Mediators (IL-10, IL-17, CCL2, VEGF, FasL) in Diabetic Cataract. *Ocul Immunol Inflamm*. 2016 Mar 3;24(2):159–66.
74. Das A, McGuire PG, Rangasamy S. Diabetic Macular Edema: Pathophysiology and Novel Therapeutic Targets. Vol. 122, *Ophthalmology*. Elsevier Inc.; 2015. p. 1375–94.
75. Kwon J woo, Jee D. Aqueous humor cytokine levels in patients with diabetic macular edema refractory to anti-VEGF treatment. *PLoS One*. 2018 Sep 1;13(9).
76. Jonas JB, Jonas RA, Neumaier M, Findeisen P. CYTOKINE CONCENTRATION IN AQUEOUS HUMOR OF EYES WITH DIABETIC MACULAR EDEMA. Vol. 32, *RETINA*. 2012.
77. Johnsen-Soriano S, Sancho-Tello M, Arnal E, Navea A, Cervera E, Bosch-Morell F, et al. IL-2 and IFN-gamma in the retina of diabetic rats. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2010 Jul;248(7):985–90.
78. Patel JI, Tombran-Tink J, Hykin PG, Gregor ZJ, Cree IA. Vitreous and aqueous concentrations of proangiogenic, antiangiogenic factors and other cytokines in diabetic retinopathy patients with macular edema: Implications for structural differences in macular profiles. *Exp Eye Res*. 2006;82(5):798–806.
79. Ferro Desideri L, Traverso CE, Nicolò M, Munk MR. Faricimab for the Treatment of Diabetic Macular Edema and Neovascular Age-Related Macular Degeneration. Vol. 15, *Pharmaceutics*. MDPI; 2023.
80. Funatsu H, Yamashita H, Ikeda T, Nakanishi Y, Kitano S, Hori S. Angiotensin II and vascular endothelial growth factor in the vitreous fluid of patients with diabetic macular edema and other retinal disorders. *Am J Ophthalmol* [Internet]. 2002 Apr;133(4):537–43. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002939402013235>

81. Campochiaro PA, Hafiz G, Mir TA, Scott AW, Zimmer-Galler I, Shah SM, et al. Pro-permeability Factors in Diabetic Macular Edema; The Diabetic Macular Edema Treated with Ozurdex Trial. *Am J Ophthalmol*. 2016 Aug 1;168:13–23.
82. Torres-Costa S, Alves Valente MC, Falcão-Reis F, Falcão M. Cytokines and Growth Factors as Predictors of Response to Medical Treatment in Diabetic Macular Edema. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* [Internet]. 2020 Jun 1;373(3):445–52. Available from: <http://jpet.aspetjournals.org/lookup/doi/10.1124/jpet.119.262956>
83. Mesquida M, Drawnel F, Fauser S. The role of inflammation in diabetic eye disease. Vol. 41, *Seminars in Immunopathology*. Springer Verlag; 2019. p. 427–45.
84. Noma H, Funatsu H, Mimura T, Eguchi S. Vitreous inflammatory factors and serous retinal detachment in central retinal vein occlusion: A case control series. *J Inflamm*. 2011;8.
85. Noma H, Funatsu H, Mimura T, Tatsugawa M, Shimada K, Eguchi S. VITREOUS INFLAMMATORY FACTORS AND SEROUS MACULAR DETACHMENT IN BRANCH RETINAL VEIN OCCLUSION. *Retina* [Internet]. 2012 Jan;32(1):86–91. Available from: <https://journals.lww.com/00006982-201201000-00013>
86. Keegan AD, Leonard WJ, Zhu J. Recent advances in understanding the role of IL-4 signaling. *Fac Rev*. 2021 Aug 25;10.
87. Shapouri-Moghaddam A, Mohammadian S, Vazini H, Taghadosi M, Esmaeili SA, Mardani F, et al. Macrophage plasticity, polarization, and function in health and disease. Vol. 233, *Journal of Cellular Physiology*. Wiley-Liss Inc.; 2018. p. 6425–40.
88. Kim M, Kim Y, Lee SJ. Comparison of aqueous concentrations of angiogenic and inflammatory cytokines based on optical coherence tomography patterns of diabetic macular edema. *Indian J Ophthalmol*. 2015 Apr 1;63(4):312–7.
89. Yang JY, Goldberg D, Sobrin L. Interleukin-6 and Macular Edema: A Review of Outcomes with Inhibition. Vol. 24, *International Journal of Molecular Sciences*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2023.
90. Chan LKY, Lin SS, Chan F, Ng DSC. Optimizing treatment for diabetic macular edema during cataract surgery. Vol. 14, *Frontiers in Endocrinology*. Frontiers Media S.A.; 2023.
91. Bellocq D, Korobelnik JF, Burillon C, Voirin N, Dot C, Souied E, et al. Effectiveness and safety of dexamethasone implants for post-surgical macular oedema including Irvine-Gass syndrome: The EPISODIC study. *British Journal of Ophthalmology*. 2015 Jul 1;99(7):979–83.
92. Chen XY, Song WJ, Cai HY, Zhao L. Macular edema after cataract surgery in diabetic eyes evaluated by optical coherence tomography. *Int J Ophthalmol*. 2016 Jan 18;9(1):81–5.
93. Khattab AM, Hagraas SM, Lotfy NM. Pre-operative versus post-operative intravitreal aflibercept injection for management of DME in patients undergoing cataract surgery. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2023 Nov 1;261(11):3223–9.
94. Baker CW, Almutkhar T, Bressler NM, Glassman AR, Grover S, Kim SJ, et al. Macular edema after cataract surgery in eyes without preoperative central-involved diabetic macular edema. *JAMA Ophthalmol*. 2013 Jul;131(7):870–9.
95. Sen S, Ramasamy K, Sivaprasad S. Indicators of visual prognosis in diabetic macular oedema. *J Pers Med*. 2021 Jun 1;11(6).
96. Ghasemi H, Ghazanfari T, Yaraee R, Owlia P, Hassan ZM, Faghihzadeh S. Roles of IL-10 in ocular inflammations: A review. Vol. 20, *Ocular Immunology and Inflammation*. 2012. p. 406–18.